



А. Н. Околоков

Диагностика болезней внутренних органов

Том 2

Диагностика ревматических и системных
заболеваний соединительной ткани
Диагностика эндокринных заболеваний

Москва

Медицинская литература

2000

УДК 616.1/.4
ББК 54.1
0-51

Рецензент: профессор А. С. Чиж

Все права **защищены**. Никакая часть данной книги не может **быть** воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения **владельцев** авторских прав.

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной **книге** показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств, а также схем **применения** технических **средств**. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте** сопроводительные инструкции изготовителя по **применению лекарственных** к техническим **средств**.

Окороков А. Н.

О-51 Диагностика болезней внутренних органов: Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний: — М.: Мед. лит., 2000. — 576 с.: ил.

ISBN 5-89677-012-X

Во втором томе практического руководства для врачей излагается диагностика ревматических и системных болезней соединительной ткани, а также болезней эндокринной системы с учетом современных сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Для **терапевтов** и врачей других специальностей.

УДК 616.1/.4
ББК 54.1

ISBN 5-89677-012-X (том 2)
ISBN 5-89677-016-2

© Окороков А. Н.,
изд. Чернин В. И.,
изд. Плешков Ф. И., 2000

Содержание

Ревматические и системные заболевания соединительной ткани

1

Ревматизм

2

Ревматоидный артрит

17

Синдром Фелти.....37

Синдром Стилла у взрослых.....38

Псевдосептический синдром.....40

Ювенильный ревматоидный артрит.....40

Диффузные болезни соединительной ткани

51

Системная красная волчанка.....52

Системная склеродермия.....66

Дерматомиозит.....75

Диффузный эозинофильный фасциит.....85

Синдром Шарпа.....89

Болезнь Шегрена.....91

Ревматическая полимиалгия.....97

Рецидивирующий полихондрит.....99

Антифосфолипидный синдром.....101

Системные васкулиты

108

Узелковый периартериит.....112

Аллергический эозинофильный гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса).....118

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Винивартера-Бюргера).....120

Гранулематоз Вегенера.....122

Микроскопический полиартериит.....125

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу).....127

Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона).....130

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит.....133

Болезнь Kawasaki.....135

Болезнь Бехчета.....138

Серонегативные артриты

144

Серонегативные спондилоартриты

145

Анкилозирующий спондилоартрит.....147

Псориатический артрит.....156

Реактивные артриты

161

Синдром Рейтера.....164

Артриты, связанные с инфекцией

170

Неспецифические бактериальные артриты.....170

Гонорейный артрит.....172

Туберкулезный артрит.....173

Бруцеллезный артрит.....174

Лаймская болезнь.....175

Болезнь Уиппла.....178

Инфекционные вирусные артриты

180

Артрит при вирусном гепатите В и С.....	181
Артрит, вызываемый парвовирусом В₁₉	181
Поражение суставов при ВИЧ-инфекции.....	182
Артрит при эпидемическом паротите.....	183
Поражение суставов при инфекции Т-лимфотропным вирусом I человека.....	183
Поражение суставов при аденовирусной инфекции.....	184
Острые паразитарные артриты	185
Деформирующий остеоартроз	186
Подагра.....	197
Пирофосфатная артропатия	202
Болезни отложения кристаллов кальция фосфатов основных	206
Остеопороз	209
Палиндромный ревматизм	230
Интермиттирующий гидроартроз	231
Ретикулоэритроцитоз мультицентрический	232
Синовиальный хондроматоз	235
Синдром фибромиалгии	236
Синдром хронической усталости	238
Идиопатический диффузный гиперостоз скелета	240
Аллергический артрит	241
Гиперлиппротеинемический артрит	242
Артрит при IIA типе гиперлиппротеинемии.....	242
Артрит при IV типе гиперлиппротеинемии.....	243
Лекарственная артропатия	244
Синдром Рейно	248
Синдром Титце	251

Болезни эндокринной системы..... **252**

Болезни островкового аппарата поджелудочной железы	253
Сахарный диабет.....	254
Коматозные состояния у больных сахарным диабетом.....	331
Аутоиммунный инсулиновый синдром	348
Инсулинома	350
Глюкагонома	352
Соматостатинома	353
Гастронома	354
Болезни щитовидной железы	355
Диффузный токсический зоб.....	357
Тиреотоксический криз и тиреотоксическая кома	371
Токсическая аденома щитовидной железы.....	372
Гипотиреоз.....	373
Аутоиммунный тиреоидит	388
Фиброзный тиреоидит Риделя	397
Подострый тиреоидит	399
Аутоиммунная офтальмопатия	403
Эндемический зоб.....	410

Патология щитовидной железы и беременность.....	422
Болезни паращитовидных желез.....	428
Гипопаратиреоз.....	432
Гиперпаратиреоз.....	443
Гиперкальциемический криз.....	449
Болезни гипоталамо-гипофизарной области.....	454
Акромегалия.....	456
Гигантизм.....	462
Несахарный диабет.....	464
Гипофизарный нанизм.....	469
Гипопитуитарный синдром.....	475
Гипопитуитарные криз и кома.....	480
Юношеский гипоталамический синдром.....	483
Болезнь Иценко-Кушинга.....	494
Гиперпролактинемический синдром.....	502
Болезни надпочечников.....	510
Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона).....	515
Надпочечниковый криз.....	527
Первичный гиперальдостеронизм.....	532
Адреногенитальный синдром.....	537
Глюкостерома (кортикостерома, синдром Иценко-Кушинга).....	539
Феохромоцитома.....	539
Болезни половых желез.....	548
Гипогонадизм у женщин.....	548
Гипогонадизм у мужчин.....	549
Синдром Клайнфельтера.....	550
Синдром Шерешевского-Тернера.....	551
Климакс. Климактерический синдром.....	552
Мужской климакс.....	561

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АНФ	антинуклеарный фактор
АНЦА	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АО	аутоиммунная офтальмопатия
АРА	американская ревматологическая ассоциация
АСГ	антистрептогигалуронидаза
АСК	антистрептокиназа
АСЛ-О	антистрептолизин-О
АФЛ	антитела к фосфолипидам
АФС	антифосфолипидный синдром
БАК	биохимический анализ крови
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГКС	глюкокортикостероиды
ДБСТ	диффузные болезни соединительной ткани
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМ	дерматомиозит
ДТЗ	диффузный токсический зоб
ДЭФ *	диффузный эозинофильный фасциит
ИЗСД	инсулинзависимый сахарный диабет
ИИ	иммунологические исследования
ИНСД	инсулиннезависимый сахарный диабет
ИПФР	инсулиноподобный фактор роста
Ig	иммуноглобулины
нДНК	нативная дезоксирибонуклеиновая кислота
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОА	общий анализ ,
ОАК	общий анализ крови
РА	ревматоидный артрит
РБТЛ	реакция бласттрансформации лимфоцитов
РФ	ревматоидный фактор
СВ	системные васкулиты
СД	сахарный диабет
СКВ	системная красная волчанка
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРП	С-реактивный протеин
ССД	системная склеродермия
ТРНК	транспортная рибонуклеиновая кислота
ТФР	трансформирующий фактор роста
УЗИ	ультразвуковое исследование
УП	узелковый периартерит
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФКГ	фонокардиография
ФХЦ	феохромоцитома
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
ЦП	цирроз печени
ЭКГ	электрокардиография
ЮГС	юношеский гипоталамический синдром
ЮРА	ювенильный ревматоидный артрит

**РЕВМАТИЧЕСКИЕ
И СИСТЕМНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

РЕВМАТИЗМ

Ревматизм (ревматическая лихорадка) — **токсико-иммунологическое** системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся у предрасположенных к нему лиц в связи с острой инфекцией, вызванной **β-гемолитическим стрептококком** группы А, преимущественно в возрасте **7-15 лет**.

Современное патогенетическое определение ревматизма принадлежит **Столлерману** (1997): ревматическая лихорадка — постинфекционное осложнение А-стрептококкового фарингита (ангины) у предрасположенных лиц в связи с развитием аутоиммунного ответа на **эпитопы** стрептококка и перекрестной реактивности со схожими **эпитопами** тканей человека (в коже, суставах, сердце и мозге).

Этиология и патогенез

В настоящее время убедительно доказано, что возникновение ревматизма и его рецидивы связаны с β-гемолитическим стрептококком группы А (тонзиллит, фарингит, стрептококковый шейный лимфаденит). *Предрасполагающие факторы*: переохлаждение, молодой возраст, наследственность. Установлен полигенный тип наследования. Показана связь заболевания с наследованием определенных вариантов **гаптоглобина**, **аллоантигена В-лимфоцитов**. Выявлена взаимосвязь с антигенами **HLA A₁₁, В₃₅, DRs, DR₇**. При поражении клапанов сердца повышена частота **носительства HLA A3**, при поражении клапана аорты — **В₁₅**.

Л. И. Беневоленская и соавт. выделили группу *факторов риска* развития ревматизма, что является важным для его профилактики:

- наличие ревматизма или диффузных болезней соединительной ткани, а также врожденной неполноценности соединительной ткани у родственников первой степени родства;
- женский пол;
- возраст 7-15 лет;
- перенесенная острая стрептококковая инфекция и частые носоглоточные инфекции;
- **носительство В-клеточного** маркера **D_{8/17}** У здоровых лиц и, в первую очередь, у **родственников пробанда**.

Современной теорией патогенеза ревматизма является **токсико-иммунологическая**. Стрептококк вырабатывает вещества, обладающие выраженным **кардиотоксическим** действием и способные подавлять фагоцитоз, **повреждать лизосомальные** мембраны, основное вещество соединительной ткани: **М-протеин**, **пептидогликан**, **стрептолизин-О** и **S**, **гиалуронидазу**, **стрептокиназу**, **дезокси-**

рибонуклеазу и др. Существует определенная иммунологическая взаимосвязь между антигенами стрептококка и тканями миокарда. Токсины стрептококка вызывают развитие воспаления в соединительной ткани, сердечно-сосудистой системе; наличие антигенной общности между стрептококком и сердцем приводит к включению аутоиммунного механизма — появлению **аутоантител** к миокарду, антигенным компонентам соединительной ткани — структурным **гликопротеидам, протеогликанам, антифосфолипидных** антител, формированию иммунных комплексов и усугублению воспаления.

Гуморальные и клеточные иммунологические сдвиги при ревматизме выражаются в повышении титров **антистрептолизина-О (АСЛ-О), антистрептогиалуронидазы (АСГ), антистрептокиназы (АСК)**, дисиммуноглобулинемии, возрастании процентного и абсолютного количества В-лимфоцитов при снижении процентного и абсолютного количества Т-лимфоцитов. Значительно нарушается функция тканевых **базофилов**, усиливается их **дегрануляция**, в ткань и кровяное русло выходят биологически активные вещества — медиаторы воспаления: **гистамин, серотонин, брадикинины** и др., что способствует развитию воспаления.

Иммунный воспалительный процесс вызывает дезорганизацию соединительной ткани (прежде всего в сердечно-сосудистой системе), протекающую в форме последовательных стадий:

- *Мукоидное набухание* (обратимый патологический процесс, заключающийся в разволокнении соединительной ткани); в основе этой стадии лежит деполимеризация основного вещества соединительной ткани с накоплением преимущественно кислых **мукополисахаридов**.
- *Фибриноидный некроз* (необратимый процесс, проявляющийся дезорганизацией **коллагеновых** волокон, набуханием **их**, отложением **фибриноида**, **глыбчатым** распадом коллагена).
- *Формирование специфических ревматических гранул* вокруг очагов **фибриноидного** некроза (**ашоф-талалаевских** гранул); гранулема представлена крупными **базофильными** гистиоцитами, лимфоцитами, **миоцитами**, тучными и плазматическими клетками. Истинная ревматическая гранулема локализуется только в сердце.
- *Стадия склероза* — исход гранулемы. Ревматический процесс прodelьывает указанный цикл в течение 6 мес.

Кроме названных изменений обязательно присутствует неспецифический компонент воспаления, который проявляется отеком, пропитыванием тканей плазменным белком, **фибрином**, инфильтрацией тканей лимфоцитами, **нейтрофилами, эозинофилами**.

Особенно ярок этот процесс при ревматизме III ст. активности. Наличие одновременно неспецифического воспаления и ревматической гранулемы рассматривается как морфологический критерий активного ревматического процесса.

Классификация — см. табл. 1 и 2.

Табл. 1. Классификация ревматизма (А. И. Нестеров, 1964)

Фаза болезни	Клинико-анатомическая характеристика поражения		Характер течения	Состояние кровообращения
	Сердца	Других органов и систем		
Активная	Ревмокардит первичный без порока клапанов	Полиартрит, серозиты (плеврит, перитонит, абдоминальный синдром)	Острое Подострое	Н ₀
Активность I, II, III ст.	Ревмокардит возвратный с пороком клапанов (каким)	Хорея, энцефалит, менинго-энцефалит , церебральный васкулит , нервно-психические расстройства	Затяжное	Н _I
	Ревматизм без явных сердечных изменений	Васкулиты , нефриты, гепатиты, пневмонии, поражение кожи, ирит, иридоциклит , тиреоидит	Непрерывно рецидивирующее	Н _{IIA}
Неактивная	Миокардиосклероз ревматический	Последствия и остаточные явления перенесенных внесердечных поражений	Латентное	Н _{IIБ} Н _{III}
	Порок сердца (какой)			

Табл. 2. Рабочая классификация ревматизма (ревматической лихорадки), принятая съездом ревматологов России (1996)

Клинические синдромы		Степень активности	Течение	Исход (неактивная фаза)	Стадия недостаточности кровообращения
Основные	Дополнительные				
Ревмокардит первичный	Кольцевидная	3	Острое	Без порока сердца	0
Ревмокардит возвратный	эритема	2	Затяжное	Порок сердца	I
• без порока сердца	Ревматические узелки	1	Латентное		IIA
• на фоне порока сердца	Артралгия				IIБ
Артрит	Абдоминальный синдром и другие серозиты				III
• без вовлечения сердца					
• с вовлечением сердца					
Хорея					
• без вовлечения сердца	Предшествующая стрептококковая инфекция				
• с вовлечением сердца					
Впервые выявлен ревматический порок сердца					

Примечание: при формулировке диагноза по возможности указать:

1. число достоверных атак ревматической лихорадки;

2. степень тяжести первичного и возвратного без порока сердца кардита;

3. тип ревматического порока сердца;

4. доказательства **предшествующей** стрептококковой инфекции (ангина, скарлатина, фарингит и др., а также повышение титров стрептококковых антител — АСЛ-0, АСК, АСГ).

Клиническая картина

В типичных случаях ревматизм, особенно при первой атаке, начинается в школьном и подростковом возрасте спустя 1-2 недели после перенесенной острой или обострения хронической стрептококковой инфекции (ангины, фарингита). Затем болезнь вступает в «латентный» период (продолжительностью от 1 до 3 недель), характеризующийся бессимптомным течением или легким **недомоганием, артралгиями**, иногда **субфебрильной** температурой тела. В этом же периоде возможно увеличение СОЭ, нарастание титров **АСЛ-О, АСК, АСГ**. Второй период болезни характеризуется выраженной клинической картиной, проявляется кардитом, полиартритом, другими симптомами и изменениями лабораторных показателей.

Ревмокардит

Ревмокардит — воспаление всех или отдельных слоев стенки сердца при ревматизме, является ведущим проявлением заболевания, обуславливающим тяжесть его течения и прогноз. Чаще всего имеет место одновременное поражение миокарда и эндокарда (**эндомиокардит**), иногда в сочетании с перикардитом (**панкардит**), возможно изолированное поражение миокарда (миокардит). В любом случае при ревмокардите поражается миокард и признаки миокардита доминируют в клинике **ревмокардита**, затушевывая симптомы эндокардита.

Клиника

Диффузный миокардит характеризуется выраженной одышкой, сердцебиениями, перебоями и болями в области сердца, появлением кашля при физической нагрузке, в выраженных случаях возможны сердечная астма и отек легких. Общее состояние тяжелое, отмечаются **ортопноэ, акроцианоз**, увеличение объема живота, появление отеков на ногах. Пульс частый, нередко аритмичный. Границы сердца расширены, преимущественно **влево**, тоны приглушены, возможны ритм галопа, аритмия, систолический шум в области верхушки сердца, вначале неинтенсивного характера. При развитии застойных явлений в малом круге в нижних отделах легких прослушиваются мелкопузырчатые хрипы, крепитация, в большом круге — увеличивается и становится болезненной печень, возможно появление асцита и отеков на **ногах**.

Очаговый миокардит проявляется неинтенсивными болями в области сердца, иногда ощущением перебоев. Общее состояние удовлетворительное. Границы сердца нормальные, тоны несколько приглушены, неинтенсивный систолический шум на верхушке. Недостаточности кровообращения нет.

Клиника ревматического эндокардита чрезвычайно бедна специфическими симптомами. Эндокардит всегда сочетается с миокардитом, проявления которого доминируют и определяют степень

тяжести состояния больного. Распознать вначале проявление эндокардита очень трудно, поэтому пользуются термином «ревмокардит» (понимая под этим поражение миокарда и эндокарда) до окончательной диагностики эндокардита. Об эндокардите могут свидетельствовать следующие симптомы: более выраженная потливость, более выраженное и длительное повышение температуры **тела**, **тромбоэмболический** синдром, особый бархатный тембр I тона (Л. Ф. **Дмитренко**, 1921), усиление систолического шума в области верхушки сердца и появление **диастолического** шума в области верхушки сердца или **аорты**, что свидетельствует о формировании порока сердца. Надежным признаком перенесенного эндокардита является сформировавшийся порок сердца. «Порок сердца есть памятник угасшему эндокардиту» (С. **Зимницкий**).

Ревматический перикардит встречается редко, клинические симптомы аналогичны описанным в гл. «Перикардиты».

Возвратный ревмокардит характеризуется, в основном, теми же симптомами, что первичные миокардит и эндокардит, но обычно эта симптоматика проявляется на фоне сформировавшегося порока сердца и возможно появление новых шумов, которых не было прежде, что свидетельствует о формировании новых пороков. Чаще ревмокардит имеет затяжное течение, нередко мерцательная аритмия и недостаточность кровообращения.

Различают 3 степени тяжести ревмокардита. Выраженный ревмокардит (тяжелая степень) характеризуется диффузным воспалением **одной**, двух или трех оболочек сердца (**панкардит**), симптомы ревмокардита выражены ярко, границы сердца значительно расширены, имеется недостаточность **кровообращения**. Умеренно выраженный ревмокардит (средней степени тяжести) в морфологическом отношении — многоочаговый. Клиника достаточно выражена, границы сердца расширены, недостаточности кровообращения нет. Слабо выраженный (легкая степень) ревмокардит преимущественно очаговый, клиника неяркая, границы сердца нормальные, декомпенсации нет.

Диагностические критерии кардита

1. Боли или неприятные ощущения в области сердца.
2. Одышка.
3. Сердцебиения.
4. Тахикардия.
5. Ослабление I тона на верхушке сердца.
6. Шум на верхушке сердца:
 - систолический (слабый, умеренный или сильный);
 - **диастолический**.
7. Симптомы перикардита.
8. Увеличение размеров сердца.

9. ЭКГ-данные:

- удлинение интервала P-Q;
- **экстрасистолия**, ритм **атриовентрикулярного** соединения;
- другие нарушения ритма.

10. Симптомы недостаточности кровообращения.

11. Снижение или потеря трудоспособности.

При наличии у больного 7 из 11 критериев диагноз кардита считается достоверным.

К *ранним диагностическим признакам* первичного ревмокардита относятся (В. А. Насонова, Н. Н. Кузьмина, 1997):

1. Преимущественное развитие заболевания в детском и подростковом возрасте.
2. Тесная связь его развития с **предшествующей** носоглоточной инфекцией.
3. Наличие промежутка (2-3 недели) между окончанием последнего **эпизода** носоглоточной инфекции и началом заболевания, реже — затянувшееся выздоровление после носоглоточной инфекции.
4. Нередкое повышение температуры тела в дебюте болезни.
5. Артрит или **артралгии**.
6. **Аускультативные** и функциональные признаки кардита.
7. Сдвиги острофазовых воспалительных и иммунологических тестов.
8. Положительная динамика клинических и параклинических показателей под влиянием противоревматического лечения.

Исход ревмокардита определяется частотой формирования пороков сердца.

В настоящее время процент случаев **формирования** пороков сердца после перенесенного первичного ревмокардита составляет 20-25%. Доказано, что частота формирования пороков сердца зависит от степени тяжести ревмокардита (Анохин, 1985).

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличение СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной **формулы** влево.
2. **БАК**: повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов, **серомукоида**, **гаптоглобина**, фибрина, **аспарагиновой трансаминазы**.
3. ОА мочи: нормальный или небольшая **протеинурия**, микрогематурия.
4. ИИ крови: снижено количество **Т-лимфоцитов**, снижена функция **Т-супрессоров**, повышен уровень иммуноглобулинов и титров антистрептококковых антител, появляются ЦИК и СРП.

Инструментальные исследования

ЭКГ: замедление **AV-проводимости**, снижение амплитуды зубца Т и интервала S-T в **прекордиальных** отведениях, аритмии.

Эхокардиография: при **вальвулите** митрального клапана выявляется утолщение и «лохматость» эхо-сигнала от створок и хорд клапана, ограничение подвижности задней створки клапана, уменьшение систолической экскурсии сомкнутых митральных створок, иногда небольшое **пролабирование** створок в конце систолы. При **доплерэхокардиографии** ревматический эндокардит митрального клапана проявляется следующими признаками (В. А. Насонова, Н. Н. Кузьмина, 1997): краевым булавовидным утолщением передней митральной створки; гипокинезией задней митральной створки; митральной **регургитацией**; куполообразным изгибом передней митральной створки.

При вальвулите аортального клапана **эхокардиография** выявляет мелкоамплитудное дрожание митральных створок, утолщение эхо-сигнала от створок аортального клапана.

При доплерэхокардиографии ревматический эндокардит аортального клапана характеризуется: ограниченным краевым утолщением аортального клапана; переходящим пролапсом створок; аортальной регургитацией.

ФКГ: При миокардите отмечается снижение амплитуды I тона, его деформация, патологические III и IV тоны, систолический шум, занимающий $1/2-2/3$ систолы, убывающий и примыкающий к I тону. При наличии эндокардита регистрируются высокочастотный систолический **шум**, который усиливается в ходе динамического наблюдения, **протодиастолический** или **пресистолический** шум на верхушке при формировании митрального стеноза, протодиастолический шум на аорте при формировании недостаточности клапана аорты, ромбовидный систолический **шум** на аорте при формировании сужения устья аорты.

Рентгенологическое исследование сердца: увеличение размеров сердца, снижение сократительной способности.

Ревматический полиартрит

Более характерен для первичного ревматизма, в его основе — острый синовит. Основные симптомы ревматического полиартрита: сильные боли в крупных и средних суставах (симметрично), чаще коленных и голеностопных, припухлость, гиперемия кожи в области суставов, резкое ограничение движений, летучий характер болей, быстрый купирующий эффект нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие остаточных суставных явлений. В настоящее время чаще наблюдается преходящий **олигоартрит**, реже — моноартрит.

Поражение суставов часто сочетается с кардитом, но может быть изолированным (обычно у детей).

Ревматическое поражение легких

Дает картину легочного васкулита и пневмонита (крепитация, мелкопузырчатые хрипы в легких, множественные очаги уплотнения на фоне усиленного легочного рисунка).

Ревматический плеврит

Имеет обычную симптоматику (см. «Плеврит»). Его отличительная особенность — быстрый положительный эффект от антиревматической терапии.

Ревматическое поражение почек

Дает картину нефрита с изолированным мочевым синдромом (см.).

Ревматический перитонит

Проявляется абдоминальным синдромом (чаще у детей), характеризуется болями в животе различной локализации и интенсивности, **тошнотой**, рвотой, иногда напряжением мышц живота. Антиревматическое лечение быстро купирует боли.

Нейроревматизм

Характеризуется церебральным **ревмоваскулитом**, энцефалопатией (снижение памяти, головная боль, **эмоциональная** лабильность, преходящие нарушения **черепномозговых** нервов), **гипоталамическим** синдромом (**вегетососудистая дистония**, длительная **субфебрильная** температура тела, сонливость, жажда, **вагоинсулярные** или **симптоадреналовые** кризы), хореей.

Малая хорей встречается у 12-17% больных ревматизмом, преимущественно у девочек от 6 до 15 лет.

Начало хорей, как правило, постепенное, ребенок становится плаксивым, вялым, раздражительным, затем развивается характерная клиническая **пентада** признаков:

1. **Гиперкинезы** — беспорядочные, насильственные движения различных мышечных групп (мышц лица, шеи, **конечностей**, туловища), что сопровождается гримасничаньем, вычурными движениями, нарушением почерка, невняtnостью речи; ребенку трудно есть, пить (он роняет **кружку**, не может донести ложку ко рту, не расплескав суп). Гиперкинезы чаще двусторонние, усиливаются при волнениях, исчезают во время сна. Ребенок не может выполнить координационную **пальце-носовую** пробу. Гиперкинезы в области кисти легко выявляются, **если** врач держит кисть ребенка в своей руке.
2. Мышечная дистония с выраженным преобладанием гипотонии вплоть до дряблости мышц (при ослаблении **гиперкинезов**). Резкая мышечная гипотония может привести даже к ликвидации гиперкинезов и развитию «паралитической» или «мягкой» формы хорей. Характерен симптом «дряблых плеч» —

при поднимании больного за подмышки голова глубоко погружается в плечи.

3. Нарушение статики и координации при движениях (пошатывание при ходьбе, неустойчивость в позе **Ромберга**).
4. Выраженная сосудистая **дистония**.
5. Психопатологические проявления.

В **настоящее** время часто встречается атипичное течение хореи: нерезко выраженные симптомы с преобладанием **вегето-сосудистой дистонии** и **астенизации**. На фоне противоревматического лечения хорея купируется через 1-2 месяца. При наличии хореи пороки сердца формируются очень редко.

Ревматизм кожи и подкожной клетчатки

Проявляется кольцевидной эритемой (бледно-розовые, кольцевидные высыпания в области туловища, голеней), подкожными ревматическими узелками (округлые, плотные, безболезненные узелки в области **разгибательной** поверхности коленных, локтевых, **плюснефаланговых, пястно-фаланговых** суставов). Узелки возникают редко и чаще всего сочетаются с кардитом.

Варианты течения ревматизма представлены в табл. 3.

В **настоящее** время сформировалась точка зрения (В. Н. Анохин и соавт., 1985), что непрерывно-рецидивирующего течения ревматизма не существует. Новый рецидив ревматизма возможен только тогда, когда полностью завершен прошлый рецидив, и когда произошла новая встреча со стрептококковой инфекцией или ее новое обострение.

Табл. 3. Варианты течения ревматизма

Течение	Характеристика ревмоатаки	Особенности клинических проявлений
Острое	Четкое, иногда бурное начало, быстрое нарастание и быстрое обратное развитие симптомов без тенденции к обострениям. Цикл развития клинических проявлений атаки не превышает 2-3 месяцев	Обычно выраженное воспалительное поражение органов с преобладанием экссудативного компонента воспаления с яркой температурной реакцией и высокой лабораторной активностью. Характерна тенденция к полисиндромности , миграции воспалительных изменений с вовлечением в процесс суставов, сердца, серозных оболочек, других органов и систем. Иногда на первый план выступает та или другая локализация процесса. Быстрый и полный эффект антиревматической терапии
Подострое	Ярко или умеренно выраженные начальные проявления болезни по сравнению с острым вариантом, более растянутое время развития клиники (длительность атаки 3-6 месяцев) с склонностью к обострениям ревматического процесса	Меньшие, чем при остром течении, выраженность и подвижность клинических симптомов при наличии максимальной, но чаще умеренной активности ревмопроцесса , меньшая тенденция к множественному вовлечению органов, недостаточно четкий и быстрый эффект антиревматической терапии. Однако нередко в клинике доминирует тяжело протекающий кардит
Затяжное	Развитие клинических симптомов обычно постепенное, иногда ярко выраженное начало , лишь в последующем эволюционирующее в затяжной процесс. Течение монотонное, без четкой ремиссии. Длительность атаки свыше 6 месяцев	Преимущественно моносимптомные формы ревматизма. Обычно это возвратный , реже — первичный ревмокардит с торпидным течением . Слабая выраженность воспалительных реакций в миокарде при наличии распространенных дистрофических изменений. Активность ревматического процесса чаще минимальная, реже умеренная, с малой подвижностью клинических, ЭКГ- и рентгенологических симптомов. Эффект антиревматической терапии выражен слабо и нестойк
Латентное	Начальные клинические проявления могут обнаруживаться лишь у части больных. В этих случаях ревматический процесс эволюционирует в хроническую, клиническую и лабораторно не выявляемую форму	Известными диагностическими методами латентный ревматизм одномоментно не выявляется. Диагноз устанавливается ретроспективно по признакам сформировавшегося или формирующегося порока сердца, а также при хирургическом лечении порока на основании гистологического исследования. Латентный ревматизм отличается от других вариантов лишь наличием продуктивного воспаления (ревматическая гранулема) при отсутствии неспецифических экссудативных реакций

Особенности течения ревматизма в зависимости от возраста

(В. А. Насонова, Н. Н. Кузмина, 1997)

В детском возрасте часто наблюдается острое и полострое начало ревматизма, при этом наряду с полиартритом и кардитом наблюдаются хорея, кольцевидная эритема и ревматические узелки.

В старшем школьном возрасте заболевания постепенно, ревмокардит часто принимает затяжное течение. У половинных больных часто формируется порок сердца и отмечается склонность к рецидивированию заболевания. У подростков уменьшается частота формирования недостаточности митрального клапана и возрастает частота сочетанных митральных пороков сердца. У 25-30% подростков наблюдается периферическая патология в виде хореи и периферических нарушений.

Ревматизм у молодых людей (18-21 год) имеет следующие особенности:

- начало преимущественно острое, характерен классический полиартрит с высокой температурой тела, однако нередко поражаются мелкие суставы кистей и стоп, туловищно-ключичные и крестцово-подвздошные суставы;
- выражены субъективные и объективные признаки ревмокардита;
- у большинства больных ревматизм заканчивается выздоровлением, однако у 20% пациентов формируется порок сердца (чаще митральная недостаточность), а у 27% — пролапс митрального клапана.

Клинические особенности течения ревматизма у взрослых:

- основным клиническим синдромом является ревмокардит, он наблюдается у 90% больных с первичным и 100% больных — с возвратным ревматизмом;
- формирование порока сердца после одной ревматической атаки наблюдается у 40-45% больных;
- полиартрит при первичном ревматизме наблюдается у 70-75% больных, при этом нередко вовлекаются крестцово-подвздошные сочленения;
- учащаются латентные формы заболевания;
- у лиц пожилого и старческого возраста первичный ревматизм практически не встречается, но возможны рецидивы ревматизма, начавшегося в молодом возрасте.

Степени активности

Клинические проявления зависят от активности ревматического процесса. При максимальной степени активности общие и

местные проявления болезни яркие с наличием **лихорадки**, преобладанием экссудативного компонента воспаления в пораженных органах (острый полиартрит, диффузный миокардит, **панкардит**, **серозиты**, **пневмонит** и др.). Умеренная активность проявляется ревматической атакой с умеренной лихорадкой или без нее, выраженный **экссудативный** компонент воспаления отсутствует. Наблюдаются умеренные или слабовыраженные признаки ревмокардита, **полиартралгии** или хореи. При *минимальной активности* ревматического процесса клинические симптомы выражены слабо, иногда почти не выявляются. Нередко полностью отсутствуют признаки экссудативного компонента воспаления в органах и тканях. Лабораторные признаки ревматизма представлены в табл. 4.

Табл. 4. Лабораторные показатели активности ревматизма
(по Н. Б. Руденко и соавт., 1984, с дополн.)

Показатель	Неактивная фаза	Активная фаза		
		I степень	II степень	III степень
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6-7	8-10	10-12	12 и более
Особенности лейкоцитарной формулы	Нет	Нет	Нейтрофилез, моноцитоз, нерезко выраженные	Выражены нейтрофилез, моноцитоз, преходящая эозинофилия
СОЭ, мм/ч	До 10	Периодически до 20	20-40	40 и выше
Фибриноген , г/л	До 4.0	4-5	5-6	7 и выше
Фибрин , мг/мл	11-14	11-14	16-21	23-28
Серомукоид , ед. оптич. плотности	0.20	0.20-0.22	0.22-0.30	Выше 0.30
Серомукоид , ммоль/л	0.99-1.32	0.99-1.32	1.65-4.4	4.95-5.5
Гексозы , г/л	0.8-1.0	1-1.2	1.2-1.8	Выше 1.8
Сиаловые кислоты , ед. оптич. плотности	0.20	0.20-0.25	0.25-0.30	0.35-0.50
СРП	—	— или +	++	+++ или ++++
α_2 -Глобулины, %	6-10	до 10	11.5-16	16-25
г/л	До 0.08	0.08-0.12	0.12-0.15	Выше 0.15
γ -Глобулины, %	12-21	До 19	21-23	23-25
г/л	До 0.16	0.16-0.20	0.20-0.25	Выше 0.25
Титр АСЛ-О	1:160-1:250	1:250-1:300	1:300-1:600	1:600-1:200
Титр АСГ	1:300	1:300	Выше 1:300	Выше 1:300
Титр АСК	1:300	1:300	Выше 1:300	Выше 1:300

Диагностические критерии

Диагностические критерии ревматизма, по данным ВОЗ (1988)

Проявления

Большие

Кардит
Полиартрит
Хорея
Кольцевидная эритема
Подкожные узелки

Малые

Клинические
Предшествующие ревматическая лихорадка или
ревматический порок сердца

Артралгии
Лихорадка

Лабораторные

Острые **фазовые** реакции — повышение СОЭ, лейкоцитоз, появление СРП, удлинение интервала **P-Q** на ЭКГ

+

Доказательства, подтверждающие предшествующую стрептококковую инфекцию (повышение титров **АСЛ-О** или других **противострептококковых** антител; выделение из зева стрептококка группы А; недавно перенесенная скарлатина)

Диагностическое правило

Наличие двух больших или одного большого и двух малых проявлений (критериев) и доказательств предшествующей стрептококковой инфекции **подтверждают** диагноз ревматизма

Примечание: термин **«предшествующая** ревматическая лихорадка» **идентичен** терминам «предшествующая ревматическая атака», «ревматический **анамнез**».

Диагностика активного ревматического процесса значительно более достоверна при использовании ряда лабораторных показателей и клинических данных. Информативность различных лабораторных показателей и их сочетаний в определении активности ревматического процесса представлена в табл. 5.

Табл. 5. Информативность (%) сочетаний ряда показателей в определении активности ревматического процесса (по С. Коларову, 1974)

Сочетание показателей	День от начала заболевания					
	15	30	45	60	75	90
СОЭ	89.5	80.0	50.0	40.5	37.5	42.0
СОЭ/ДФА	94.5	86.5	72.0	64.0	76.0	58.0
СОЭ/ α_1 - α_2	100.0	91.0	85.0	77.0	81.0	89.0
СОЭ/АСЛ-0	97.5	96.0	90.0	80.0	89.0	94.0
СОЭ/ДФА/ α_1 - α_2	100.0	97.0	85.0	89.5	88.0	89.0
СОЭ/ДФА/КК	96.5	87.0	72.0	64.0	76.5	59.5
СОЭ/ДФА/КК — проба Вельтмана	97.0	87.0	74.0	64.0	76.5	61.0
СОЭ/ДФА/КК/ α_1 - α_2	100.0	97.0	92.0	91.0	90.0	89.0
СОЭ/ДФА/КК/ α_1 - α_2 /АСЛ-0	100.0	99.0	98.0	96.0	98.0	99.0

Примечание: ДФА — дифениламинная реакция, α_1 -, α_2 -глобулины, КК — клиническая картина.

Лабораторные данные

см. табл. 4.

При латентном течении ревматизма лабораторные данные существенно не меняются. В этом случае более характерны изменения иммунологических показателей: уровня иммуноглобулинов, количества В- и Т-лимфоцитов, РБТЛ, реакции торможения миграции лейкоцитов и др.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок и белковые фракции, фибриноген, фибрин, церулоплазмин, гаптоглобин, сиаловые кислоты, СРП, серомукоид, гексозы, аминотрансферазы, ЛДГ, КФК.
3. Серологическое исследование крови: титры энтигиалуронидазы, антистрептолизина-О, антистрептокиназы.
4. Посев флоры из зева с определением чувствительности к антибиотикам.
5. Иммуноглобулины, В- и Т-лимфоциты, РБТЛ с митогенами (ФГА).
6. ЭКГ.
7. ФКГ.
8. Эхокардиография.
9. Рентгеноскопия сердца.

Пример формулировки диагноза

Ревматизм, активная фаза (II степень), подострое течение, возвратный кардит, митральный порок сердца с преобладанием стеноза, II ст.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — **хроническое** аутоиммунное системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу **эрозивно-деструктивного** прогрессирующего полиартрита. Заболевание поражает 0.5-1% населения. Во всем мире РА страдают около 58 млн. человек.

Этиология

Причины, приводящие к развитию РА, неизвестны. В настоящее время обсуждаются следующие возможные этиологические факторы:

1. Генетические факторы. У больных РА установлена наследственная предрасположенность к нарушению иммунологической реактивности. Доказана тесная корреляция между развитием РА и антигенами системы **гистосовместимости HLA DR₁, DR₄, DRW₄, DW₄, DW₁₄**. Наличие этих антигенов, кодирующих иммунный ответ организма, может видоизменять клеточный и гуморальный иммунный ответ на различные инфекционные агенты и способствовать **развитию РА**. **Семейно-генетическая** предрасположенность к развитию РА доказывается повышенной частотой заболевания среди родственников больных; особенно монозиготных близнецов.
2. Инфекционные агенты. Выявлено несколько инфекционных агентов, претендующих на роль этиологического фактора РА. Это вирус Эпштейна-Барра, **ретровирусы** (в том числе **Т-лимфотропный** вирус типа I человека), вирусы краснухи, герпеса, **парвовирус В₁₉**, **цитомегаловирус**, **микоплазма** и др. Наибольшее внимание исследователи уделяют вирусу Эпштейна-Барра. Имеются следующие доказательства роли этого вируса в развитии РА:
 - повышенные титры антител к вирусу Эпштейна-Барра выявляются у **80%** больных;
 - **В-лимфоциты** больных РА в большей мере инфицированы вирусом Эпштейна-Барра, чем В-лимфоциты здоровых людей; вирус может индуцировать синтез ревматоидного фактора;
 - выявлено антигенное сходство между компонентами вируса и участком **β-цепи** молекул HLA DW₄, DW₁₄, DR.

В последние годы обсуждается роль **микобактерий** в развитии РА. Микобактерий **экспрессируют стрессорные** белки, которые

способны вызвать артрит у подопытных животных. У больных РА увеличены титры антител к **стрессорным** белкам **микобактерий**. Более вероятно, что экспрессия **стрессорных** белков является неспецифической реакцией («острофазовым ответом») на различные инфекционные агенты, отражающей воспалительный процесс.

Факторами риска РА являются: женский пол, возраст **45** лет и старше, наследственная предрасположенность, наличие вышеназванных **HLA-антигенов**, сопутствующие заболевания (носоглоточная инфекция, врожденные дефекты **костно-суставной** системы).

Патогенез

В основе патогенеза РА лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы, возникновению которых способствует дефицит **Т-супрессорной** функции лимфоцитов. Неизвестный этиологический фактор вызывает развитие иммунной ответной реакции. Повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки (**синовита**), приобретающего затем **пролиферативный** характер (паннус) с повреждением хряща и костей. Интенсивность и клинический тип воспалительного процесса определяется генами иммунного ответа. Синовиальная оболочка инфильтрирована **Т-лимфоцитами CD4⁺ (хелперами)**, плазматическими клетками, макрофагами. Взаимодействие макрофагов и **Т-лимфоцитов CD4⁺ (хелперов)** запускает иммунный ответ. Макрофаги совместно с молекулами II класса **HLA-системы-DR** представляют гипотетический антиген **Т-лимфоцитам-хелперам**, что приводит к их активации. Активированные **Т-лимфоциты-хелперы** стимулируют пролиферацию **В-лимфоцитов**, их дифференцировку в плазматические клетки. Плазматические клетки синовии продуцируют измененный агрегированный **IgG**. В свою очередь, он распознается иммунной системой как чужеродный антиген, и плазматические клетки синовии, **лимфоузлов**, селезенки начинают вырабатывать к нему антитела — ревматоидные факторы (РФ). Важнейшим является РФ класса **IgM**, который обнаруживается у 70-80% больных **РА**. Доказано существование также и других типов РФ — **IgG** и **IgA**. При определении в крови больных РА классического РФ **IgM** говорят о **серопозитивном** варианте **РА**.

РФ может обнаруживаться и у здоровых лиц (в титре, не превышающем 1 : 64), при СКВ, **ХАГ**, синдроме **Шегрена**, **гемобластозах**, опухолях.

В ряде случаев у больных РА выявляются и другие **аутоантитела** (к ДНК, ядрам клеток, форменным элементам крови и др.). У больных РА, имеющих **HLA DR₄**, выявлен локальный синтез антител к коллагену II типа, при этом в синовиальной жидкости значительно увеличено содержание продуктов деградации коллагена. Не исключено, что локальный синтез антител к коллагену направлен против продуктов деградации хряща.

Взаимодействие агрегированного **IgG** с ревматоидными факторами приводит к образованию иммунных комплексов, которые

фагоцитируются **нейтрофилами** и макрофагами синовиальной оболочки. Процесс фагоцитоза сопровождается **повреждением нейтрофилов**, выделением **лизосомальных** ферментов, медиаторов воспаления (**гистамин**, серотонин, **кинины**, **простагландины**, **лейкотриены** и др.), что вызывает развитие воспалительных, деструктивных и **пролиферативных** изменений синови и хряща. Развитие иммунных комплексов способствует также агрегации тромбоцитов, формированию микротромбов, нарушениям в системе микроциркуляции. Повреждение иммунными комплексами тканей сустава ведет к дальнейшему **аутоантителообразованию** и хронизации воспалительного процесса. Поражения соединительной ткани и других органов и систем (системные проявления РА) связаны с развитием **иммунокомплексного васкулита**.

В патогенезе РА огромную роль играют **цитокины** — низкомолекулярные белковые клеточные регуляторы, являющиеся медиаторами роста и дифференцировки **гемопозитических**, **лимфоидных** и **мезенхимальных** клеток, иммунных реакций и воспаления. Они вырабатываются преимущественно клетками иммунной системы, костного мозга, фибробластами, тромбоцитами, моноцитами, макрофагами. К цитокинам относятся **колониестимулирующие** факторы, **интерлейкины**, **интерфероны**, факторы роста. В синовиальной жидкости и тканях суставов при РА содержатся в избытке цитокины **интерлейкин-1**, фактор некроза опухолей (**ФНО-α**), **гранулоцитарно-макрофагальный** колониестимулирующий фактор, **интерлейкин-6**. Эти цитокины образуются клетками, выстилающими синовиальную оболочку, а также макрофагами и фибробластами, расположенными под ней (**Wenblatt, Gravallesse, 1997**), и обладают способностью значительно стимулировать воспалительный процесс за счет следующих механизмов:

- усиление синтеза **провоспалительных простагландинов**;
- экспрессия нескольких классов адгезивных молекул на клетках синовиальной оболочки (**селектины**, **интегрины**, молекулы адгезии сосудистых клеток, молекулы 1 и 2 межклеточной адгезии), что способствует привлечению в синовиальную оболочку лимфоцитов, моноцитов, макрофагов;
- индукция ферментов, участвующих в разрушении хряща и кости при РА, — **металлопротеиназ** (**коллагеназы**, **стомелизины**, **желатиназы**);
- гиперэкспрессия молекул II класса главного комплекса **гистосовместимости** на мембранах различных **клеток**, что способствует развитию аутоиммунного процесса;
- **дегрануляция нейтрофилов** с резким усилением **перекисного окисления липидов** под влиянием **гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего** фактора;
- усиление миграции в полость сустава лейкоцитов с последующим фагоцитозом иммунных комплексов;

Табл. 6. **Классификация РА** (принята пленумом Всесоюзного общества ревматологов, 1980)

Клинико-анатомическая форма	Иммуно-логическая характеристика	Течение болезни	Степень активности	Рентгенологическая стадия артрита	Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата
I. РА: полиартрит, олигоартрит, моноартрит	Серопозитивный	Медленно прогрессирующее	I — минимальная	I — околосуставный остеопороз	0 — отсутствует
II. РА с системными проявлениями : поражение РЭС, серозных оболочек , легких, сердца, сосудов, глаз, почек , нервной системы, амилоидоз органов. Особые синдромы - псевдо-септический синдром , синдром Фелли	Серонегативный	Быстро прогрессирующее Без заметного прогрессирования	II — средняя III — высокая Ремиссия	II — остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные узелки III — остеопороз + сужение суставной щели + множественные узелки	I — профессиональная трудоспособность ограничена II — профессиональная способность утрачена III — утрачена способность к самообслуживанию
III. РА в сочетании с деформирующим остеоартрозом , ДБСТ, ревматизмом				IV — остеопороз + сужение суставной щели + множественные узелки + костные анкилозы	
IV. Ювенильный РА (включая болезнь Стилла)					

Примечание: моноартрит — воспаление одного сустава,
олигоартрит — воспаление двух-трех суставов;
полиартрит — воспаление многих суставов.

- усиление новообразования сосудов в синовиальной оболочке, что способствует проникновению лейкоцитов и обеспечению энергией очага воспаления.

Кроме того, **интерлейкин-1-β** и фактор некроза опухолей резко индуцируют синтез **интерлейкина-6**, который, влияя на **гепатоциты**, вызывает гиперпродукцию острофазовых белков (**С-реактивного**, фибриногена и др.), участвует в развитии околоуставного **остеопороза**, способствует **дифференцировке В-лимфоцитов** в плазматические клетки и синтезу ревматоидного фактора.

Большое значение в патогенезе РА имеют также **эндотелиальные** клетки. Они выполняют многочисленные функции, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус, синтезируют **цитокины** (**интерлейкины-1, 6, 8, тромбоцитарный фактор роста** и др.), регулируют **иммуновоспалительные** реакции, участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления.

Вследствие аутоиммунного воспалительного процесса формируется паннус — грануляционная ткань, происходящая из воспаленной синовиальной оболочки, состоящая из активно **пролиферирующих фибробластов**, лимфоцитов, макрофагов и богатая сосудами. Паннус интенсивно растет, проникает из синовиальной ткани в хрящ и разрушает его посредством воздействия ферментов, индуцированных продукцией **цитокинов** внутри самого паннуса. Постепенно внутрисуставный хрящ исчезает, происходит замена его грануляционной тканью и развивается анкилоз. Хроническое воспаление околоуставных тканей, капсулы суставов, связок, сухожилий приводит к деформации суставов, **подвывихам**, контрактурам. В настоящее время существует точка зрения, что аутоиммунные процессы играют ведущую роль на ранних стадиях РА, а на поздних стадиях большее значение имеют неиммунные механизмы (т.е. способность паннуса к росту, инвазии и разрушению суставного хряща).

Классификация — см. табл. 6.

Согласно международной классификации болезней (Х пересмотр, 1990) выделяют следующие формы заболевания:

- **серопозитивный РА** (в том числе синдром **Фелти**; РА с поражением легких — «ревматоидное легкое»; РА, сопровождающийся **васкулитом** — «ревматоидный **васкулит**»; РА с вовлечением других органов и систем — кардит, эндокардит, миокардит, перикардит, **полинейропатия**);
- другие варианты РА (**серонегативный РА**; синдром **Стил** у взрослых; ревматоидный бурсит; ревматоидные узелки).

Клиническая картина

РА чаще болеют женщины, чем мужчины. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом.

Суставный синдром

Суставный синдром — ведущее клиническое проявление РА. Типичным для РА является двустороннее симметричное поражение суставов. Начало заболевания нередко связано с неблагоприятными метеоусловиями (весна, **осень**), периодами физиологической перестройки организма (пубертатный, послеродовой, климактерический периоды). Развитие РА может быть спровоцировано перенесенной инфекцией, охлаждением, травмой, стрессовой ситуацией. При тщательном анализе анамнестических данных можно выделить *продромальный период* заболевания, который длится несколько недель или месяцев и характеризуется усталостью, периодическими **артралгиями**, похуданием, снижением аппетита, потливостью, **субфебрильной** температурой тела, а у $1/3$ — больных утренней **скованностью**, обусловленной нарушением **циркадного** ритма секреции **глюкокортикоидов** (максимум секреции кортизола наблюдается не рано утром, а значительно позже) и накоплением **цитокинов** в синовиальной жидкости воспаленных суставов во время сна. Возможно увеличение СОЭ.

Начало заболевания чаще всего **подострое**, реже — острое (с резкими болями в суставах, мышцах, лихорадкой, утренней скованностью) или малозаметное с постепенным **прогрессированием** поражения суставов без существенного нарушения функции. Наиболее характерно для РА поражение суставов кистей, стоп, запястья, коленных, локтевых. Редко поражаются плечевые, тазобедренные и суставы позвоночника.

В ранней фазе заболевания характерно преобладание **экссудативных** явлений с наличием выпота в суставах (положителен симптом флюктуации), воспалительным отеком **периартикулярных** тканей, резкой болезненностью при пальпации пораженных суставов, ограничением движений в них. Кожа над суставами **гиперемирована**, горячая на ощупь. По мере **прогрессирования** заболевания начинают значительно преобладать **пролиферативные** явления, развиваются фиброзные изменения в суставной капсуле, связках, сухожилиях, что приводит к развитию деформации суставов, подвывихам, контрактурам. Движения в суставах ограничиваются, в дальнейшем по мере развития анкилозов наступает полная неподвижность суставов.

Поражение суставов кисти

Как правило, при РА первыми вовлекаются вторые-третьи **пястно-фаланговые**, проксимальные **межфаланговые** суставы, суставы запястья. Пораженные суставы **припухают**, движения в них болезненны, ограничены. В связи с воспалением проксимальных

межфаланговых суставов пальцы приобретают веретенообразный вид. Больной не может сжать кисть в кулак. По мере **прогрессирования** заболевания развивается атрофия межкостных мышц, что проявляется **западением** межкостных промежутков. В дальнейшем формируются различные подвывихи, в частности в пястно-фаланговых суставах, что наряду со слабостью мышц приводит к локтевой девиации кисти (отклонение пальцев в сторону локтевой кости). Такая форма кисти напоминает «плавник моржа». Затем развиваются деформации пальцев по типу «шеи лебедя» (**сгибательная** контрактура в **пястно-фаланговых** суставах, переразгибание проксимальных и сгибание **дистальных** межфаланговых суставов). Иногда деформация суставов напоминает вид «пуговичной петли» (выраженное сгибание в пястно-фаланговых суставах и переразгибание дистальных межфаланговых суставов). Возможно поражение **пястно-трапециевидного** сустава и развитие контрактуры большого пальца кисти. Вследствие указанных изменений функция кисти резко нарушается.

Поражение суставов запястья

Поражение суставов запястья характеризуется болезненностью, припухлостью области запястья, деструкцией костей с постепенным развитием анкилоза с **запястно-пястными** суставами.

Поражение лучезапястных суставов

Поражение лучезапястных суставов проявляется выраженной припухлостью, болезненностью при движениях. Анкилоз **лучезапястного** сустава развивается редко.

Поражение кисти при РА может осложниться **резорбтивной артропатией**, которая проявляется укорочением пальцев, вколачиванием одной фаланги в другую, развитием **сгибательной** контрактуры.

Поражение сухожильных влагалищ кисти — **теносиновит** часто наблюдается при РА. Теносиновит разгибателя пальцев на тыле кисти проявляется припухлостью около **лучезапястного** сустава. Теносиновит длинного разгибателя большого пальца, общего сгибателя и разгибателя пальцев характеризуется **припухлостью**, утолщением соответствующего сухожилия, болью и нарушением подвижности пальцев и кисти. У некоторых больных теносиновит кисти сопровождается развитием **синдрома карпального канала**. Среди сухожилий сгибателей в **карпальном** канале проходит срединный нерв, при **теносиновите** этих сухожилий он может сдавливаться, что вызывает следующие характерные признаки синдрома карпального канала:

- парестезию, нарушение чувствительности большого, **указательного** и среднего пальцев, часто с нарушением **подвижности**;
- боль, распространяющуюся проксимально на предплечье вплоть до локтя.

Нехарактерны для РА поражения **дистальных межфаланговых** суставов, первого **пястно-фалангового** сустава большого пальца кисти, проксимального **межфалангового** сустава мизинца («суставы **исключения**»).

Поражение лучелоктевого сустава

Поражение лучелоктевого сустава проявляется резкой болезненностью при пронации и супинации кисти, редко — подвывихом и подвижностью головки локтевой кости.

Поражение локтевого сустава

Поражение локтевого сустава проявляется болями, ограничением сгибания и разгибания, в дальнейшем возможно образование контрактуры в положении полусгибания. Нередко при этом ущемляется локтевой нерв с парестезией **иннервируемой** зоны.

Поражение плечевого сустава

Поражение плечевого сустава сопровождается вовлечением в воспалительный процесс **дистальной** трети **ключицы**, синовиальных сумок и мышц плечевого пояса, шеи, грудной клетки. Воспаление плечевого сустава проявляется его припухлостью и болезненностью при пальпации, ограничением подвижности, а также болезненностью в подмышечной впадине. Постепенно развивается атрофия мышц плеча, в связи со слабостью суставной сумки возможен подвывих головки плечевой кости. При развитии **субакромиального** бурсита появляется припухлость в переднебоковом отделе плеча.

Поражение коленного сустава

Поражение коленного сустава наблюдается часто и проявляется болями, припухлостью, а при наличии выпота в суставе — баллотированием при пальпации сустава в направлении от передне-латерального к медиальному отделу. С целью уменьшения боли в суставе больные занимают вынужденное положение (сгибание в коленном суставе), что ведет, если это сохраняется долго, к развитию **сгибательной** контрактуры. Достаточно быстро при **гонартрите** развивается атрофия четырехглавой мышцы. Сгибание коленного сустава повышает внутрисуставное давление, что вызывает выпячивание заднего заворота суставной сумки в подколенную ямку и формирование кисты Бейкера.

Поражение голеностопного сустава

Поражение голеностопного сустава наблюдается нечасто и проявляется болями, отеком в области лодыжек. При слабости связочного аппарата возможен подвывих.

Поражение суставов стоп

Наиболее часто патологический процесс локализуется в **гапосне-фаланговых** суставах II, III, IV пальцев и проявляется припухлостью и болями при ходьбе, подпрыгивании. Постепенно развивается деформация стопы с формированием **hallux valgus, молоткообразным** изменением конфигурации пальцев с подвывихами в **плюснефаланговых** суставах. При поражении суставов предплюсны **появляется** припухлость и боль в области тыла стопы. Нередко развивается воспаление сухожилий стопы и это может сдавливать подошвенные нервы, при этом появляются боли и парестезии в стопе (синдром предплюсневого канала).

Поражение тазобедренного сустава

Поражение тазобедренного сустава является тяжелым проявлением РА и развивается обычно при длительном сроке заболевания. Воспаление тазобедренного сустава проявляется болями, **иррадиирующими** в паховую или ягодичную область, резким ограничением движений (особенно ротации **кнутри**), фиксацией бедра в положении небольшого сгибания. При тяжелом течении заболевания возможны развитие **ишемического** некроза головки бедра и **профузия вертлужной** впадины.

Поражение позвоночника

Поражение позвоночника при РА наблюдается редко и, главным образом, в поздней стадии. Страдает преимущественно шейный отдел позвоночника, развивается воспаление **атланта-осевого** сустава, что проявляется болями и **тугоподвижностью** шеи.

Поражение височно-нижнечелюстного сустава

Поражение височно-нижнечелюстного сустава проявляется **болями**, ограничением открытия рта, затруднением приема пищи.

Поражение суставов при РА, как правило, носит симметричный характер, сопровождается ощущением утренней скованности, резким ограничением подвижности в суставах, что значительно ограничивает возможность самообслуживания (трудно одеться, умыться, причесаться, побриться и т. д.) и трудоспособность. Продолжительность утренней скованности тем больше, чем активнее воспалительный процесс в суставах.

Внесуставные проявления РА

РА начинается с поражения суставов, однако с течением времени в клинической картине заболевания появляются признаки системности. Внесуставные (системные) проявления чаще возникают у **серопозитивных** больных при длительном и тяжелом течении РА.

Поражение мышц

Поражение мышц проявляется атрофией межкостных мышц, мышц **тенара, гипотенара**, разгибателей предплечья, прямой мышцы бедра, ягодичных мышц. При тяжелом течении заболевания атрофия мышц становится диффузной и сопровождается значительным снижением мышечного тонуса и силы. Наряду с атрофией мышц возможно развитие очагового миозита (при активном ревматоидном процессе).

Поражение кожи

Поражение кожи отмечается при длительном течении РА и проявляется ее истончением и **сухостью**, подкожными кровоизлияниями (**экхимозами**), мелкоочаговыми некрозами мягких тканей под ногтевыми пластинками или в области ногтевого ложа (вследствие **дигитального** артериита) с развитием гангрены **дистальной** фаланги. Нарушение трофики ногтей проявляется их истончением, ломкостью, продольной **исчерченностью**.

Ревматоидные узелки

Ревматоидные узелки наблюдаются у **20-25%** больных и специфичны для РА. Это плотные округлые соединительнотканнные образования диаметром от нескольких миллиметров до 1.5-2 см, **безболезненные**, подвижные, в редких случаях спаяны с апоневрозом или костью и неподвижны. Ревматоидные узелки могут быть единичными или множественными, симметричными или несимметричными. Наиболее часто они локализуются подкожно или **периостально** на **разгибательной** поверхности предплечий, иногда — в области затылка. Возможна также их локализация в миокарде, в клапанном аппарате сердца, в легких, в центральной нервной системе. Ревматоидные узелки обычно появляются в активной фазе заболевания (в периоде обострения), в фазе ремиссии исчезают или значительно уменьшаются. У некоторых больных развивается **ревматоидный нодулез** — сочетание множественных ревматоидных узелков с выраженным **синовитом**, **субхондральными** кистами мелких суставов кистей и стоп, высоким титром РФ в крови.

Лимфаденопатия

Лимфаденопатия наблюдается у **18-20%** больных, обычно при тяжелом течении РА, а также при синдроме **Фелти**, синдроме **Стилла** у взрослых. Нередко она сочетается с увеличением селезенки. Наиболее часто увеличиваются шейные, подчелюстные, подмышечные, **локтевые**, паховые лимфоузлы. Они плотноваты, безболезненны, подвижны. Увеличение лимфоузлов особенно характерно для активной фазы болезни.

Поражение желудочнокишечного тракта

Поражение желудочнокишечного тракта наблюдается у **61.2%** больных (М. Г. Астапенко, 1989) и проявляется нарушением кислотообразующей функции желудка (на ранних стадиях болезни — повышение, в дальнейшем — снижение желудочной секреции), что выражается в снижении аппетита, чувстве тяжести в **эпигастрии**, метеоризме, **обложенности** языка. У некоторых больных обнаруживаются эрозии в области дна желудка (нарушение трофики слизистой оболочки вследствие **васкулита**). Часто выявляются *Helicobacter pylori* в **связи** с подавлением секреции **гастропротектора** P_{gE2} и благоприятными условиями для развития этой инфекции. Возможно развитие хронического энтерита, колита, что проявляется болями в **животе**, метеоризмом, нарушением стула. У **11%** больных отмечается **амилоидоз** слизистой оболочки прямой кишки. В редких случаях при тяжелом течении РА и наличии васкулита развивается абдоминальный синдром, проявляющийся периодическими приступами тупых или острых болей в животе, тошнотой, рвотой, метеоризмом, напряжением брюшной стенки.

Поражение печени

Небольшое увеличение печени наблюдается у **25%** больных, преимущественно при тяжелом течении РА, изменение функциональных проб печени — у **60-86%** больных (М. Г. Астапенко, 1989). Значительное и постоянное увеличение печени наблюдается при синдроме **Фелли**, болезни **Стилла**, **амилоидозе** печени.

Поражение легких и плевры

Поражение легких и плевры проявляется сухим или экссудативным плевритом, диффузным **интерстициальным** фиброзом или фиброзирующим альвеолитом, пневмонитом, облитерирующим бронхиолитом. Наиболее часто обнаруживается *фибринозный или экссудативный плеврит*, характеризующийся низким содержанием в экссудате глюкозы, высоким уровнем ЛДГ, КФК, **β-глюкуронидазы** и РФ. *Фиброзирующий альвеолит* диагностируется на основании характерных рентгенологических проявлений (симметричное усиление и мелкоячеистая перестройка легочного рисунка, **периваскулярный** и **интерстициальный** отек, снижение прозрачности легочного фона), одышки, цианоза, диффузной крепитации. Пневмонит характеризуется кашлем, одышкой, **субфебрильной** температурой тела, распространенной крепитацией, мелкопузырчатыми хрипами. Иногда в легких рентгенологически обнаруживаются *ревматоидные узелки* в периферических отделах. Они могут распадаться с образованием **бронхоплевральных** свищей.

У шахтеров РА часто развивается на фоне силикоза. В этом случае в легких при рентгенологическом исследовании выявляются мелкие, рассеянные по всем полям очаги затемнения, и на их фоне — многочисленные, крупные, хорошо очерченные очаги от

0.5 до 5 см в диаметре, локализованные преимущественно по периферии легких. Этот **симптомокомплекс** называется *синдромом Каплана*.

Характерными особенностями поражения легких при РА являются быстрая положительная динамика клинических и рентгенологических данных под влиянием лечения **глюкокортикоидами** и неэффективность **антибиотикотерапии**.

Поражение сердца

Поражение сердца при РА проявляется в виде перикардита, миокардита, **эндокардита**, коронарного артериита, **гранулематозного** аортита.

Перикардит чаще всего адгезивный, при высокой активности процесса — **экссудативный**, причем выпот стерильный, отличается низким содержанием глюкозы и высоким уровнем γ -глобулина и РФ. Более часто перикардит развивается у мужчин. Обычно ревматоидный перикардит проявляется болями в левой половине грудной клетки (при фибринозном перикардите), при накоплении жидкости в полости перикарда боли уменьшаются или даже исчезают, шумом трения перикарда (характерен для фибринозного перикардита), увеличением размеров сердца (при **выпотном** перикардите). При **экссудативном** перикардите выпот в полости перикарда легко распознается с помощью **эхокардиографии**. На ЭКГ при фибринозном перикардите имеется **конкордантный** подъем интервала ST с одновременной вогнутостью его, при наличии выпота в перикарде — низкий вольтаж ЭКГ.

Миокардит характеризуется одышкой, монотонными болями в области сердца, тахикардией, различными нарушениями ритма и проводимости, глухостью тонов сердца, систолическим шумом на верхушке сердца, различной выраженностью проявлений недостаточности кровообращения, неспецифическими изменениями ЭКГ (снижение интервала ST, амплитуды зубца Т, нарушение **атриовентрикулярной** проводимости). Особенности течения ревматоидного миокардита являются **торпидное** течение, положительная динамика по мере уменьшения активности РА под влиянием **глюкокортикоидов**.

Эндокардит может привести к формированию пороков сердца. Наиболее часто развивается недостаточность митрального клапана, реже — недостаточность клапана аорты и исключительно редко — аортальный стеноз.

В среднем *кардит* диагностируется у 20% больных РА.

Аортит характеризуется диффузным расширением и уплотнением аорты (это чаще выявляется **эхокардиографически**, реже — **перкуторно**), систолическим шумом над аортой (на ФКГ он имеет ромбовидный характер).

Коронарный артериит проявляется стенокардией с **ишемическими** изменениями ЭКГ, возможно развитие инфаркта миокарда.

Поражение почек

Поражение почек в виде **гломерулонефрита** или **амилоидоза** — наиболее тяжелое висцеральное проявление РА.

Ревматоидный гломерулонефрит развивается обычно при высокой активности процесса и наиболее часто характеризуется изолированным мочевым синдромом (**протеинурией, микрогематурией**), исчезающим после купирования обострения РА. Реже наблюдается диффузный гломерулонефрит со стойкой протеинурией, микрогематурией, повышением АД, отеками, нарушением функции почек. В отдельных случаях возможен исход гломерулонефрита в нефросклероз.

Амилоидоз почек развивается обычно при длительном течении РА (более 7-10 лет) и высокой активности процесса. Основные проявления: стойкая **протеинурия** (1-3 г/л), **цилиндрурия**, отеки, артериальная **гипертензия**, постепенное нарушение концентрационной (**изогипостенурия** в пробе по **Зимницкому**) и **азотовыделительной** функций почек. С развитием **ХПН** появляется анемия. Амилоидоз почек может сопровождаться развитием **нефротического** синдрома, для которого характерны высокая протеинурия (6-8 г/л), **гипопротеинемия, гипохолестеринемия**, выраженные отеки, быстро развивающаяся почечная недостаточность, анемия.

Полисерозит

Полисерозит — **сочетанное** поражение серозных оболочек (плевры, перикарда). Может протекать скрыто и выявляться ретроспективно на рентгенограмме в виде плевральных и **плеврокардиальных** спаек. Развернутая клиническая картина сочетает в себе проявления плеврита, перикардита, описанные выше.

Ревматоидный васкулит (панартериит)

Ревматоидный васкулит лежит в основе ревматоидных висцеропатий и проявляется поражением внутренних органов, кожными симптомами (**экхимозы**, сетчатое ливедо, полиморфная, иногда геморрагическая сыпь, язвенные изменения кожи в области голени), носовыми и маточными кровотечениями или абдоминальным синдромом (боли в животе, **перитонеальные** явления, иногда **мезентериальный** тромбоз, инфаркт кишечника), **дигитальным** артериитом. Как правило, выраженные проявления ревматоидного **васкулита** развиваются у больных с высокими титрами РФ в крови.

Поражение нервной системы

Поражение нервной системы встречается в следующих клинических вариантах:

- периферическая **ишемическая нейропатия** (обусловлена поражением *vasa nervorum*) проявляется **парестезиями**, снижением тактильной, болевой, температурной чувствительности, **двига-**

тельными нарушениями, слабостью в **дистальных** отделах конечностей;

- полиневрит (обусловлен ишемией нервных стволов **вследствие васкулита периневральной** ткани) проявляется сильными болями в конечностях, двигательными и чувствительными нарушениями, резкой атрофией мышц, общей слабостью;
- компрессионная **нейропатия** (вызвана **сдавлением** периферических нервов в запястном, **локтевом**, предплюсневом каналах) проявляется симптоматикой поражения соответствующих нервов;
- функциональное нарушение вегетативной нервной системы в виде нарушения терморегуляции, потоотделения, диуреза;
- энцефалопатия (обусловлена церебральным **васкулитом**) проявляется сильными головными болями, головокружениями, возможно нарушение мозгового кровообращения.

Поражение глаз

Поражение глаз наблюдается редко и проявляется в виде склерита (сильные боли, гиперемия, инъекция склер), **эписклерита** (умеренные боли, сегментарная гиперемия переднего отдела глаза). Возможно развитие в склере ревматоидных узелков и поражение сосудов сетчатки. При сочетании с синдромом **Шегрена** (см.) развивается сухой **кератоконъюнктивит**.

Вторичный амилоидоз

Вторичный амилоидоз внутренних органов развивается при высокой активности и длительном течении РА. Амилоид откладывается в почках (клинические проявления: **протеинурия**, нефротический синдром), в миокарде (клинические проявления: аритмии, недостаточность кровообращения), в **желудочнокишечном** тракте (клинически проявляется редко, могут быть поносы, похудание, **гиповитаминозы**). Для подтверждения **амилоидоза** выполняется биопсия слизистой оболочки прямой кишки, десны (выявление отложений амилоида в **биоптатах**).

Серонегативный ревматоидный артрит

Серонегативным ревматоидным артритом называется вариант заболевания, при котором ревматоидный фактор не выявляется ни в сыворотке **крови**, ни в синовиальной жидкости. Этот вариант РА встречается у 20% больных и имеет следующие особенности (Р. М. Балабанова, 1997):

- начинается более остро, чем **серопозитивный** РА, причем в 13% случаев сопровождается **гектической** лихорадкой с суточными колебаниями температуры 3-4 °С, ознобами, похуданием, увеличением лимфоузлов, атрофией мышц, анемией;

- патологический процесс начинается с поражения **лучезапястных** и коленных суставов, но в течение 6 месяцев происходит генерализация заболевания и вовлекаются остальные суставы;
- поражение крупных суставов в виде моноартрита вначале **асимметричное**, однако в дальнейшем развивается симметричный полиартрит;
- в развернутой стадии заболевания наиболее характерно преимущественное поражение суставов запястья с быстрым развитием деструктивных и фиброзных явлений и значительным нарушением функции;
- **пястно-фаланговые** и проксимальные **межфаланговые** суставы и суставы стоп вовлекаются реже и с меньшей выраженностью;
- характерно раннее и тяжелое поражение тазобедренных суставов; **ишемический** некроз головки бедренной кости встречается 9-10 раз чаще, чем при **серопозитивном** варианте заболевания;
- рано развиваются контрактуры локтевых и коленных суставов в связи с выраженными фиброзными изменениями в них;
- при рентгенологическом исследовании суставов выявляется несоответствие между тяжелым поражением суставов запястья с образованием анкилозов и мало выраженными изменениями мелких суставов кисти (околосуставный **остеопороз**, сужение суставных щелей); **анкилозирование** суставов запястья происходит на фоне единичных эрозий (или без них) и без **выраженного околосуставного остеопороза**;
- **внесуставные** проявления характеризуются выраженным поражением мышц с их атрофией, генерализованным увеличением лимфоузлов, поражением **почек**;
- лабораторные признаки воспалительного процесса выражены меньше, чем при серопозитивном варианте;
- характерен более высокий уровень в крови **IgA** и ЦИК по сравнению с **серопозитивным** вариантом РА.

Сочетание ревматоидного артрита с другими заболеваниями

Наиболее часто РА сочетается с деформирующим **остеоартрозом**. М. Г. Астапенко (1989) указывает, что о сочетании этих заболеваний можно говорить лишь тогда, когда РА развивается на фоне уже длительно **существующего** первичного деформирующего **остеоартроза**. Такое сочетание чаще наблюдается у женщин пожилого возраста и характеризуется доброкачественным течением, умеренной или минимальной активностью, отсутствием выраженных деструктивных изменений костей на рентгенограмме. Следует отметить, что при длительно текущем РА в суставе могут развиваться явления вторичного остеоартроза.

РА может сочетаться с ревматизмом, при этом возможны 2 варианта сочетаний. I вариант — у больного, имеющего четко

доказанный ревматизм и ревматический порок сердца, развиваются стойкие, характерные для РА изменения в суставах (стойкий болевой синдром, деформации суставов, характерные для РА рентгенологические изменения, увеличение СОЭ, обнаружение РФ в крови). Активность ревматического процесса при этом снижается. II вариант - у больного, страдающего типичным РА, появляется ревмокардит и формируется порок сердца. Поставить диагноз ревматизма в этом случае сложно, потому что ревматоидный кардит может также привести к развитию митрального порока. В пользу ревматизма говорят **следующие** данные: более выраженная симптоматика и динамика кардита, более быстрое формирование клапанного порока, высокие титры антистрептококковых антител.

Возможно сочетание РА с системной красной **волчанкой**. При этом имеются клинические и лабораторные признаки как РА (стойкий, симметричный эрозивный артрит с **анкилозированием**, определяется РФ в крови и синовиальной жидкости), так и для СКВ (кожный синдром, тяжелое поражение почек, определяются антитела к ДНК, **волчаночные** клетки).

Варианты течения РА

Наиболее часто встречается *медленно прогрессирующий вариант*, при котором даже многолетнее существование РА не приводит к тяжелым нарушениям суставов, повреждение суставных поверхностей развивается медленно, долго сохраняется функция суставов, нет системных проявлений. Иногда при медленно прогрессирующем варианте патологический процесс локализуется лишь в одном (моноартрит) или двух-трех (**олигоартрит**) суставах, при этом **экссудативные** и **пролиферативные** явления невелики. М. Г. Астапенко (1989) указывает, что при медленном **прогрессировании** РА в течение 2-3 лет имеет место небольшое увеличение деформации, вовлечение 2-3 новых суставов, увеличение рентгенологической стадии на одну ступень и небольшое ухудшение их **функции**. **Быстро прогрессирующее течение** характеризуется высокой активностью патологического процесса с образованием костных эрозий, деформаций суставов или вовлечением внутренних органов в течение первого года болезни. Согласно М. Г. Астапенко, при **быстро прогрессирующем** течении деформация пораженных суставов заметно увеличивается, более 3 новых суставов вовлекаются в процесс, рентгенологическая стадия увеличивается на две ступени, функция суставов ухудшается на **50%**. **Течение без заметного прогрессирования** сопровождается слабо выраженным полиартритом с незначительной, но стойкой деформацией мелких суставов кистей. Заболевание заметно не прогрессирует в течение нескольких лет. Деформация суставов незначительна. Лабораторные признаки активности слабо выражены. Однако у ряда пациентов течение РА может переходить из одного описанного варианта в другой.

Степени активности РА

/ степень (минимальная активность). Небольшие боли в суставах, непродолжительная скованность по утрам (до 30 минут), незначительные **экссудативные** явления в суставах, температура кожи над суставами нормальная или несколько повышена. СОЭ повышена до 20 мм/ч, количество лейкоцитов в крови нормальное, уровень **α_2 -глобулинов** повышен до 12%, СРП+, показатели фибриногена, **сиаловых** кислот несколько повышены.

II степень (средняя активность). Боли в суставах не только при движениях, но и в покое, скованность продолжается до полудня, выраженное болевое ограничение подвижности в суставах, умеренные стабильные экссудативные явления. Гипертермия кожи над суставами умеренная. Поражение внутренних органов выражено нечетко, температура тела **субфебрильная**. СОЭ повышена — от 25 до 40 мм/ч, количество лейкоцитов в крови **$8-10 \cdot 10^9/\text{л}$** , содержание **α_2 -глобулинов** увеличено до 15%. СРП ++, заметно повышены уровни сиаловых кислот, фибриногена.

III степень (высокая активность). Сильные боли в покое, выраженные экссудативные явления в суставах (значительная припухлость, гиперемия и повышение температуры кожи), скованность в течение всего дня, выраженное ограничение подвижности. Признаки активного воспалительного процесса во внутренних органах (плеврит, перикардит, кардит, нефрит и др.), температура тела высокая. СОЭ превышает 40 мм/ч, количество лейкоцитов в крови **$15-20 \cdot 10^9/\text{л}$** , **$\alpha_2$ -глобулинов** больше 15%, СРП+++, резко увеличено содержание фибриногена, сиаловых кислот.

Функциональные нарушения (ФН) опорно-двигательного аппарата

ФН I — незначительное ограничение движений в суставах, ощущение небольшой скованности по утрам; профессиональная пригодность обычно сохранена, но несколько ограничена (противопоказана тяжелая работа).

ФН II — ограничение движений в суставах, стойкие контрактуры, затрудняется самообслуживание, профессиональная пригодность обычно потеряна.

ФН III — **тугоподвижность** либо полное отсутствие движений в суставах, потеряна способность самообслуживания, больной нуждается в постоянном уходе.

Диагностические критерии

В настоящее время рекомендуется пользоваться диагностическими критериями, предложенными американской ревматологической ассоциацией (АРА) в 1987 г. (табл. 7).

Табл. 7. Диагностические критерии РА (АРА, 1987)

Критерии	Определение критерия
1. Утренняя скованность	Утренняя скованность (суставов и околосуставных тканей), продолжающаяся не менее 1 ч
2. Артрит трех или большего числа суставов	Как минимум , три суставные области должны иметь установленные врачом припухание периапфизарных мягких тканей или наличие выпота в полости сустава (но не остеофиты). Учитывают справа и слева по 14 суставным зонам: проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные и плюснефаланговые
3. Артрит суставов кисти	Припухание хотя бы одного из следующих суставов: проксимальных межфаланговых, лучезапястных, пястно-фаланговых
4. Симметричный артрит	Одновременное поражение одинаковых суставных зон справа и слева — проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов
5. Ревматоидные узелки	Подкожные узелки , пальпируемые врачом на разгибательной поверхности предплечья вблизи локтевого сустава или в области других суставов
6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови	Определение повышенных титров ревматоидного фактора в сыворотке крови любым методом, дающим менее 5% положительных результатов у здоровых лиц в популяции
7. Рентгенологические изменения	Типичные для РА рентгенологические изменения на передне-задней рентгенограмме кистей с лучезапястными суставами, которые включают эрозии , или неравномерную декальцификацию (остеопороз кисти) , локализованную в пораженных суставах или непосредственно на смежных суставах

Диагноз РА выставляется при наличии 4-х из 7 указанных критериев, причем критерии с 1 по 4 должны присутствовать не менее 6 недель. Информативность диагностических критериев повышается при использовании дополнительных тестов: исследование синовиальной жидкости, морфологическое исследование синовиальной оболочки (см. ниже).

В диагностическом отношении наиболее важны следующие симптомы: стойкий полиартрит с симметричным поражением **пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых** (особенно II и III пальцев) и плюснефаланговых суставов, постепенное **прогрессирование** суставного синдрома с вовлечением новых суставов; костные эрозии на рентгенограммах; стойкое наличие РФ в крови; подкожные ревматоидные узелки.

Лабораторные данные

- ОАК: признаки умеренной **нормохромной** анемии (уровень гемоглобина в крови не ниже 90 г/л), при высокой активности и большой длительности заболевания анемия более выражена (возможно снижение до **35-40** г/л). Количество лейкоцитов и величина СОЭ зависят от степени активности **процесса**. При

длительном течении РА возможна лейкопения. Лейкоцитарная формула изменяется при тяжелых формах РА с **васкулитом**, перикардитом, легочным фиброзом, ревматоидным **нодулезом**, при синдроме **Стилла** у взрослых (при этих вариантах наблюдается сдвиг влево), а также при синдроме **Фелти** (лейкопения, **нейтропения**). Наиболее важный и закономерно изменяющийся показатель — повышение СОЭ.

2. Биохимические исследования неспецифичны и используются для установления степени активности воспалительного процесса. Выявляются **диспротеинемия** — уменьшение уровня альбуминов и увеличение глобулинов, прежде всего α_1 - и α_2 -, а также γ -глобулинов, повышение содержания фибриногена, **серомукоида**, **гаптоглобина**, **сиаловых кислот** в зависимости от активности процесса. Н. М. Фильчагин считает характерным для РА снижение содержания в крови **гликозаминогликан-белковых комплексов** (тест с **делагилом** или **резохинном**). Повышение **С-реактивного белка** отмечается в активной фазе болезни у 77% больных. Он вырабатывается **гепатоцитами** под влиянием **интерлейкина-6**, синтез которого индуцируется **интерлейкином-1**, фактором некроза опухолей.

3. ИИ крови:

- наличие **РФ**. Определяется с помощью реакции Волера — Роуза, латекс-теста, **дерматоловой** пробы. Реакция Волера — Роуза основана на способности сыворотки больного РА вызывать агглютинацию сенсibilизированных бараньих эритроцитов, считается положительной с титра 1 : 32. Латекс-тест и **дерматоловая проба** заключаются в способности **РФ** склеивать нагруженные человеческим глобулином частицы латекса и дерматолола. Положительны, начиная с титра 1 : 20. Исследовать **РФ** рекомендуется параллельно в двух реакциях; в раннем периоде РА (до 6 мес) **РФ** не определяется;
- часто снижение количества **Т-лимфоцитов**, **Т-супрессорной функции**, **дисиммуноглобулинемия**;
- характерно повышение уровня **криоглобулинов**; **криоглобулинемия** обнаруживается у 30-50% больных, обычно при **висцеропатиях**, синдроме **Фелти**, **васкулите**;
- **ЦИК** обнаруживаются в крови у 30-50% больных;
- обнаружение в крови **антикератиновых** антител специфично для РА;
- **ЛЕ-клетки** обнаруживаются в крови у 8-27% больных, **анти-нуклеарный** фактор — у 3-14% больных, **антирибосомальные** антитела — в 30% случаев (Р. М. Балабанова, 1997).

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов. Ведущие признаки: околосуставный **эпифизарный остеопороз** (диффузный или пятнистый), сужение суставной **щели**, краевые эрозии (**узур**у). Эти изменения развиваются последовательно. Остеопороз околосуставный проявляется крупнопетливой костной структурой (в связи с рассасыванием части костных балок), истончением и **подчеркнуто**стью контуров кортикального слоя, исчезновением постепенного перехода от серого тона губчатого вещества к более светлому контуру кортикального слоя, «размытостью» **трабекулярного** рисунка эпифизов. Сужение суставной щели возникает вследствие деструкции хряща. Узур (эрозии) ранее всего появляются в **пястно-фаланговых** суставах (головки V плюсневых костей), далее — в пястно-фаланговых и проксимальных **межфаланговых** суставах. В эпифизах обнаруживаются микрокисты различных размеров. При быстро прогрессирующем РА могут быть видны на рентгенограмме обширные разрушения костей вплоть до полного лизиса суставных поверхностей (**остеолитический** вариант). Характерны также подвывихи в пястно-фаланговых суставах и отклонение пальцев в латеральную сторону. В наиболее тяжелых случаях формируется анкилоз.

При анализе рентгенологических данных следует учитывать, что нормальная **ширина** суставной щели составляет: в коленном суставе — 4-8 мм, тазобедренном — 4-5 мм, плечевом — 4 мм, локтевом, голеностопном и **грудино-ключичном** — 3-4 мм, **крестцово-подвздошном** — 3 мм, **лучезапястном** — 2-2.5 мм, в пястно-фаланговых, **плюснефаланговых** и межфаланговых суставах — 1.5 мм. Рентгенологические стадии — см. классификацию РА.

Радиоизотопное исследование суставов облегчает диагностику воспалительного процесса и проводится с ^{99}Tc , который способен накапливаться в синовиальных оболочках суставов. Концентрация изотопа меняется в зависимости от состояния ткани. В неизмененную синовиальную оболочку ^{99}Tc включается незначительно, а при развитии воспалительного процесса концентрация изотопа значительно возрастает.

Исследование синовиальной жидкости — см. табл. 8 (Greiling, Klessiev, 1978, цит. по Е. Н. Дормидонтову и соавт., 1981).

Рагоциты неспецифичны для РА и могут встречаться при ревматизме, псориазе, инфекционных артритах, **СКВ**, подагре, однако при РА они выявляются чаще и могут составлять до 40% от числа всех клеток (М. Г. Астапенко, 1989).

Биопсия синовиальной оболочки. Для РА характерны: гипертрофия и увеличение количества ворсинок; пролиферация покровных синовиальных клеток (они становятся многоядерными, располагаются многослойно, в виде палисада); пролиферация **лимфоидных** и плазматических клеток; отложение фибрина на поверхности синовиальной оболочки; возможны очаги некроза.

Табл. 8. Свойства синовиальной жидкости при РА и в норме

Показатель	РА	Норма
Прозрачность	Мутная	Прозрачная
Вязкость	Низкая	Высокая
Количество клеток в 1 мкл	5000-25,000	200
нейтрофилы, %	Более 75	Менее 10
мононуклеары, %	Менее 25	Более 90
рагоциты	+	—
Общий белок, г/л	40-60	10-20
Глюкоза, ммоль/л	0.5-3.5	3.5-5.5
Лактатдегидрогеназа, ЕД	Более 300	Менее 200
N-ацетил-β-A-глюкозаминидаза	Более 300	Менее 10
Ревматоидный фактор	+	—

Примечание: рагоциты — нейтрофилы, в цитоплазме которых содержатся включения — РФ (иммунокомплексы IgG, IgM, C1), по форме рагоциты напоминают тутовую ягоду.

Программа обследования

1. Клиническое обследование (анамнез, **характер** боли в суставах и утренней скованности, исследование формы суставов, объема движений в них, температуры кожи над суставами).
2. ОА крови, мочи.
3. БАК: общий белок и белковые фракции, фибриноген, фибрин, **сиаловые кислоты, гаптоглобин, СРП, серомукоид**, проба **Фильчагина — Грейлинга**.
4. РФ, В-и **Т-лимфоциты**, субпопуляции **Т-лимфоцитов**, РБТЛ, иммуноглобулины.
5. Исследование синовиальной жидкости.
6. Рентгенография суставов.

Примеры формулировки диагноза

1. Ревматоидный артрит: полиартрит, серопозитивный, медленно прогрессирующее течение, активность II степени, II рентгенологическая стадия, ФН И.
2. Ревматоидный артрит: **олигоартрит**, серопозитивный, медленно прогрессирующее течение, активность II степени, II рентгенологическая стадия, ФН II.

СИНДРОМ ФЕЛТИ

Синдром Фелти — вариант РА, включающий хронический полиартрит, спленомегалию и лейкопению. Описан Фелти в 1924 г., встречается у 1% больных РА, преимущественно женщин. У больных с синдромом Фелти часто выявляется **HLA DRW₄**.

Клинико-лабораторные признаки

- обычно поражение суставов предшествует остальным проявлениям синдрома и характеризуется тяжелым деструктивным полиартритом;
- характерна стойкая лейкопения с **нейтропенией**, обусловленная продукцией антител против **нейтрофилов** и образованием в селезенке циркулирующего ингибитора **гранулоцитов**; характерны также анемия, увеличение СОЭ;
- иммунные нарушения приводят к развитию системных, внесуставных проявлений — ревматоидным узелкам, **полинейропатии**, хроническим трофическим язвам голени, **эписклериту**;
- РФ обнаруживается в сыворотке крови в высоких титрах;
- больные чрезвычайно склонны к развитию **инфекционно-воспалительных** процессов в связи со стойкой нейтропенией;
- **спленомегалия** является постоянным проявлением синдрома **Фелти**;
- часто значительно повышается температура тела;
- нередко имеется выраженная **амиотрофия**.

СИНДРОМ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ

Синдром **Стилла** у взрослых — вариант ревматоидного артрита, соответствующий по диагностическим критериям синдрому Стилла у детей, но возникающий в возрасте 16–35 лет. Описан **Bywaters** в 1971 г.

Клинико-лабораторные признаки

Клинико-лабораторные признаки синдрома Стилла у взрослых распределяются в зависимости от диагностической значимости следующим образом (Р. М. Балабанова, 1997):

1. Ведущие и обязательные:

- лихорадка **ремиттирующего, интермиттирующего** или септического типа (до 39 °С), длительно сохраняющаяся, сопровождающаяся ознобами, потливостью;
- **эритематозно-папулезная мультиформная** сыпь, локализуемая на туловище и конечностях, максимально выражена на высоте лихорадки, не сопровождается зудом;
- выраженные **артралгии, миалгии**;
- артрит — носит **интермиттирующий** характер, экссудативные явления наблюдаются 5–7 дней; поражаются 3–4 как крупных, так и мелких сустава; наиболее частая локализация артрита — **лучезапястные, запястно-пястные**, предплюсневые, плечевые и тазобедренные суставы; вовлекается также шейный отдел по-

звоночника, что проявляется болями и ограничением подвижности. У $\frac{1}{3}$ больных артрит принимает хроническое течение с постепенным развитием костной деструкции и анкилозов;

- увеличение СОЭ;
 - лейкоцитоз (до $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево;
 - отсутствие РФ и АНФ.
2. Частые признаки:
- боли в горле, сопровождающиеся гиперемией слизистой оболочки глотки;
 - **лимфаденопатия;**
 - **гепатоспленомегалия; серозиты (экссудативный плеврит, перикардит с умеренным выпотом);**
 - повышение содержания в крови печеночных ферментов;
 - анемия;
 - **диспротеинемия;**
 - повышение уровня **С-реактивного** белка.
3. Редкие симптомы:
- миокардит;
 - **интерстициальная** пневмония;
 - перитонит;
 - **тромбоцитоз.**
4. Крайне редкие симптомы:
- **гломерулонефрит;**
 - энцефалит.

Диагностические критерии

(Reginato, 1987)

1. Основные:
 - длительная лихорадка;
 - артрит или стойкие **артралгии;**
 - **макулопапулезная** сыпь;
 - **серонегативность** по РФ;
 - **нейтрофильный** лейкоцитоз;
 - развитие болезни после 16 лет.
2. Дополнительные:
 - лимфаденопатия;
 - гепатоспленомегалия;
 - полисерозит;

- носоглоточная инфекция.

Достоверным считается диагноз при наличии четырех основных признаков.

ПСЕВДОСЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Псевдосептический синдром включен в рабочую классификацию РА 1980 г., принятую пленумом Всесоюзного общества ревматологов. Это наиболее тяжелый вариант клинического течения РА. Развивается обычно у молодых людей и характеризуется лихорадкой **гектического** типа с ознобами, потами, атрофией мышц; быстро прогрессирующим активным полиартритом с костными **узурами**, сужением суставной щели, анкилозами; кожными проявлениями (сыпи, **экхимозы**); поражением внутренних органов (**гепатоспленомегалия**, полисерозит, реже — кардит, поражение легких, почек), глаз (**ирит**, **иридоциклит**, **эписклерит**), нервной системы. Болезнь быстро прогрессирует и поражение внутренних органов выступает на первый план в клинической картине.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Термин «**ювенильный** ревматоидный артрит» (ЮРА) предложен Coss и Boots в 1946 г.

Ювенильный ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов с неизвестными этиологией и патогенезом, начавшееся у ребенка в возрасте до 16 лет.

Я. А. Сигидин и соавт. (1994) считают, что ЮРА, позитивный по ревматоидному фактору (РФ), соответствует классическому РА взрослых, несмотря на некоторые клинические особенности (у детей течение более доброкачественное, чаще развиваются ремиссии), а ЮРА РФ-негативный соответствует аналогичному варианту РА взрослых. В 1978 г. Wood предложил термин «хронический ювенильный артрит», который объединил почти все хронические воспалительные заболевания суставов у детей. Этот термин получил широкое распространение в связи с тем, что на ранних стадиях суставного синдрома трудно определить нозологическую его принадлежность. Однако, следует учитывать, что термин «хронический ювенильный артрит» объединяет, как указывает Я. А. Сигидин (1994) следующие заболевания:

- хронический артрит с системными проявлениями (синдром **Стилла**), более всего соответствует **серонегативному** РА с системными проявлениями;
- РФ-позитивный полиартрит (соответствует РФ-позитивному РА взрослых);

- РФ-негативный полиартрит (соответствует аналогичному варианту РА **взрослых**);
- **олигоартрит**, тип I (с поражением лишь нескольких суставов, **иридоциклитом**, отсутствием поражения **тазобедренных, крестцово-подвздошных** суставов); **это** заболевание не является РА и представляет характерный лишь для детей вариант хронического **ювенильного** артрита;
- олигоартрит, тип II (представляет собой детский или подростковый вариант **серонегативных спондилоартритов** и, прежде всего, болезни Бехтерева).

Таким образом, следует различать термины **ювенильный** ревматоидный артрит и ювенильный хронический артрит.

Распространенность ЮРА составляет 0.01-0.001%, девочки болеют в 1.5-2 раза **чаще**, чем мальчики.

Этиология

Причина ЮРА неизвестна. Начало болезни может провоцироваться инфекционными агентами (вирус, в частности, краснухи, **микоплазма** и др.), физической травмой сустава, психоэмоциональным стрессом. Предполагается существование генетической предрасположенности к ЮРА. У больных с **полиартикулярным** типом заболевания чаще наблюдается **HLA DR₄**, при **олигоартикулярном** варианте — **HLA DR₃**.

Патогенез

Механизмы развития ЮРА близки к тем, которые характерны для РА взрослых. Течение **синовита** определяется дисфункцией иммунной системы. Нарушения гуморального и клеточного иммунитета играют важную роль в развитии ЮРА. Установлено избыточное образование **аутоантител** к I и II типам коллагена, антител, реагирующих с субпопуляцией **T-лимфоцитов-супрессоров**.

Аутоиммунный процесс вызывает развитие синовита, причем гистологически повреждение синовиальной оболочки практически не отличается от такового при РА. Формирование паннуса происходит менее быстро, чем при РА. **Синовит** и паннус приводят к **эрозированию** суставных поверхностей костей и деструкции хряща, однако эти процессы идут медленнее, чем при РА. Хронический воспалительный процесс в финале приводит к значительным деформациям, подвывихам, анкилозу.

Указанные изменения наиболее выражены при **полиартикулярном** варианте заболевания.

Классификация

Классификация вариантов начала ЮРА (Brewer, Bass, Cassidy, 1972):

1. Системный вариант («болезнь **Стилла**»).

2. Полиартрикулярный вариант:

- подтип с наличием РФ;
- подтип с отсутствием РФ.

3. Олигоартрикулярный вариант:

- подтип, встречающийся преимущественно у девочек и начинающийся обычно в раннем возрасте, с наличием АНФ, с отсутствием РФ, с отсутствием НЛА В₇ и высоким риском поражения глаз;
- подтип, наблюдающийся чаще у мальчиков, начинающийся в среднем и старшем возрасте, с преимущественным поражением нижних конечностей, с наличием НЛА В₇ и отсутствием РФ и АНФ;
- подтип, встречающийся среди всех возрастных групп, с отсутствием РФ, АНФ, НЛА В₇.

Примечания:

1. АНФ — антинуклеарный фактор.
 2. Полиартрикулярный вариант — вовлечение в патологический процесс пяти и более суставов.
 3. Олигоартрикулярный вариант — вовлечение в патологический процесс не более 4 суставов.
 4. Суставы шейного отдела позвоночника, лучезапястные и голеностопные суставы оценивают как один сустав, все другие суставы оценивают раздельно.
 5. Системный вариант обязательно включает 5 признаков: лихорадку, сыпь, лимфаденопатию, гепатоспленальный синдром, арралгии/артрит.
- Эта же классификация применяется не только в дебюте заболевания, но и при дальнейшем его течении.

Акутальной остается классификация ЮРА, предложенная А. В. Долгополовой и соавт., близкая к классификации РА взрослых (табл. 9).

Табл. 9. Классификация ЮРА (А. В. Долгополова и соавт., 1981)

Клинико-анатомическая характеристика заболевания	Клинико-иммунологическая характеристика	Течение болезни	Степень активности процесса	Рентгенологическая стадия артрита	Функциональная способность больного
Ревматоидный артрит, преимущественно суставная форма (с поражением или без поражения глаз): полиартрит олигоартрит (2-3 сустава) моноартрит	Проба на РФ положительная Проба на РФ отрицательная	Быстро прогрессирующее Медленно прогрессирующее Без заметного прогрессирования (доброкачественное)	Высокая (III) Средняя (II) Низкая (I) Ремиссия	I — Околосуставный остео пороз, признаки выпота в полость сустава , уплотнение периартикулярных тканей, ускорение роста эпифизов пораженного сустава II — Те же изменения + сужение суставной щели + единичные узур III — Распространенный остеопороз , выраженная костно-хрящевая деструкция, вывихи, подвывихи, системное нарушение роста костей IV — Изменения, присущие I-III стадиям, + анкилозы (анкилоз в шейном отделе позвоночника не определяет стадии заболевания)	Сохранена Нарушена по состоянию опорно-двигательного аппарата : способность к самообслуживанию сохранена; способность к самообслуживанию частично утрачена; способность к самообслуживанию утрачена полностью; Нарушена по состоянию внутренних органов
Ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма: с ограниченными висцеритами (поражение РЭС, сердца, сосудов, почек, легких, нервной системы, серозных оболочек, кожи, глаз, амилоидоз внутренних органов), синдром Стил ла, аллерго-септический синдром					
Ревматоидный артрит в сочетании с: ревматизмом диффузными заболеваниями соединительной ткани					

Примечание: активность **процесса** оценивается по тем же критериям, что у взрослых больных РА.

Клиническая картина

Суставный синдром

Основные признаки поражения суставов при ЮРА такие же как при РА: боль, утренняя скованность, припухлость в области суставов (она обусловлена выпотом в полости сустава и воспалением в околосуставных тканях). Интенсивность боли меньшая, чем при РА. Наиболее часто вовлекаются в патологический процесс коленные, голеностопные, **лучезапястные**, мелкие суставы **кистей**, а также локтевые и тазобедренные суставы. Среди мелких суставов кисти наиболее характерно поражение проксимальных **межфаланговых** суставов. Симметричность вовлечения суставов наиболее заметна при **полиартикулярной** форме и менее выражена при **олигоартикулярной**.

А. Насонова (1995) указывает, что при ЮРА реже отмечается поражение мелких суставов кистей и стоп, в первую очередь поражаются **крупные** суставы (коленные, лучезапястные, голеностопные). По мере **прогрессирования** ЮРА появляется локтевая девиация кисти. Достаточно часто наблюдается поражение шейного отдела позвоночника, что проявляется болями и ограничением подвижности, и **височно-нижнечелюстных** суставов, что приводит к болям и затруднениям при открывании рта и жевании. Поражение **крестцово-подвздошных** суставов при ЮРА наблюдается не часто (у 10% больных), преимущественно при тяжелом течении заболевания и заставляет дифференцировать с **ювенильным** анкилозирующим спондилоартритом.

Внесуставные проявления

Внесуставные проявления характерны для системного варианта ЮРА.

Лихорадка

Небольшие подъемы температуры тела наблюдаются часто (у 70–90% больных). Стойкая **интермиттирующая** лихорадка с двумя пиками в послеобеденное и вечернее время характерна для системной формы ЮРА и сочетается, как правило, с кореподобной пятнисто-папулезной розового цвета сыпью на туловище и проксимальных отделах конечностей. Сыпь усиливается при растирании кожи (симптом **Кубнера**). В дальнейшем присоединяются **лимфаденопатия**, увеличение селезенки и печени.

Нарушение роста

Задержка роста — характерный признак **ЮРА**. Наиболее выражена при системной форме заболевания. Отставание в росте обусловлено поражением **эпифизарных** зон, а также лечением **глюкокортикоидами**. Тормозящее влияние на рост оказывает доза преднизолона **5 мг/сут** в течение не менее 6 месяцев.

Нарушается также развитие нижней челюсти, наблюдаются ее гипоплазия (**микрогнатия**), **короткопалость (брахидактилия)**, недостаточно соответственно возрасту увеличиваются размеры ладоней и стоп.

Подкожные узелки

Подкожные ревматоидные узелки выявляются у **5-10%** больных, обычно при наличии РФ. Они локализуются преимущественно в области надкостницы **дистальнее** локтевого отростка, сухожильных влагалищ сгибателей пальцев рук, пяточных сухожилий. Узелки плотны, не спаяны с кожей, кожа над ними может быть **гиперемирована**.

Поражение мышц

В области пораженных суставов наблюдается атрофия мышц, возможно развитие **сгибательных** контрактур, неспецифического миозита.

Поражение сердца

Наиболее характерно развитие **экссудативного** перикардита, который проявляется одышкой, **ортопноэ**, иногда болями за грудиной, **кардиомегалией**, в тяжелых случаях развитием недостаточности кровообращения, тампонады сердца. Выпот в полости перикарда достоверно распознается с помощью **эхокардиографии**. Возможно развитие миокардита, но реже, чем перикардита.

Поражение легких

Легочная патология наблюдается редко в виде **пневмонита** (протекает так же, как при РА) или экссудативного плеврита. Возможно бессимптомное течение легочной патологии.

Лимфаденопатия

Наиболее характерно увеличение подмышечных, локтевых, паховых лимфоузлов. Возможно увеличение **мезентериальных** лимфоузлов, что проявляется сильными болями в животе и заставляет дифференцировать с «острым животом».

Поражение селезенки

Спленомегалия наблюдается у **25%** больных и характерна для системного варианта ЮРА. Значительно выраженная **спленомегалия** может быть обусловлена **амилоидозом** селезенки.

Поражение печени

Гепатомегалия характерна для системного варианта ЮРА.

Поражение почек

Вовлечение почек в патологический процесс характеризуется появлением **протеинурии**, микрогематурии, наблюдается при **сис-**

темном варианте заболевания. В основе поражения почек лежит гломерулонефрит. Однако, длительно протекающий системный вариант с высокой активностью процесса может привести к амилоидозу почек, который рассматривается как грозное осложнение ЮРА, так как часто приводит к летальному исходу.

Поражение глаз

Типичным проявлением глазной патологии при ЮРА являются увеит, воспалительное поражение радужки, **цилиарного тела, иридоциклит**. Увеит принимает хроническое течение и наиболее характерен для девочек, у которых ЮРА начался в раннем возрасте и протекает с **олигоартикулярным** синдромом и наличием в крови **антинуклеарного** фактора. При длительном течении ЮРА возможно развитие катаракты и лентовидной **кератопатии**, глаукомы. Чаще всего поражение глаз не предшествует суставному синдрому, а развивается через несколько месяцев или 2-4 года после него.

Клинические варианты начала ЮРА

1. **Полиартикулярный вариант** в первые 6 месяцев болезни развивается у 30-40% больных. Системных проявлений нет. Этот вариант очень напоминает **РА**.

Клинические особенности **полиартикулярного** варианта:

- дебют заболевания может быть острым или **подострым**;
- заболевание чаще наблюдается у девочек, чем у мальчиков;
- поражаются 5 или более суставов;
- в первую очередь поражаются крупные суставы, воспаление мелких суставов кистей и стоп менее закономерно, чем при РА;
- могут вовлекаться суставы шейного отдела позвоночника, **крестцово-подвздошные** и **височно-нижнечелюстные** суставы;
- ревматоидная сыпь обычно отсутствует, но нередко имеется эритема в области ладоней и подошв;
- подкожные узелки иногда обнаруживают у РФ-позитивных больных;
- передний увеит (**иридоциклит**) наблюдается редко;
- полиартрит может быть хроническим рецидивирующим и более мягким, **интермиттирующим** (обострения чередуются с ремиссиями);
- у РФ-позитивных больных высок риск формирования хронического эрозивного полиартрита, напоминающего РА взрослых;
- у РФ-негативных больных болезнь протекает менее выражено и часто не переходит во взрослую форму;
- РФ выявляется у 10-20% больных, **АНФ** — у 20-40% больных, **LE-клетки** (непостоянно) — у 5-10% пациентов.

2. **Олигоартрит** встречается у **50%** больных, характеризуется вовлечением в воспалительный процесс до 4 суставов в первые 6 месяцев болезни. Согласно классификации **Brewer, Bass, Cassidy** (1972) выделяют три подтипа этого варианта.

2.1. **Олигоартрит и передний увеит.**

Этот подтип имеет следующие особенности:

- встречается преимущественно у девочек;
- начало болезни в раннем возрасте;
- типичны асимметричность поражения, мягкое течение и поражение коленных суставов, возможно вовлечение других суставов;
- поражения позвоночника редки;
- системные проявления отсутствуют или выражены незначительно; передний увеит вне зависимости от активности **олигоартрита** развивается в **20-40%** случаев, является потенциально опасным и может привести к слепоте;
- **антинуклеарные** антитела выявляются в крови у **60%** больных и считаются фактором риска развития переднего **увеита**;
- РФ обычно не обнаруживается;
- определяются **HLA DR₃, DRWg**, но не выявляется **HLA B₂₇**;
- течение заболевания в большинстве случаев довольно благоприятное, у $\frac{1}{3}$ пациентов **возможен** переход в полиартритический вариант заболевания;

2.2. **Олигоартрит позвоночника и суставов нижних конечностей.**

Особенности этого подтипа следующие:

- наблюдается преимущественно у мальчиков;
- пик заболеваемости отмечается в позднем подростковом возрасте;
- наиболее часты поражения **крестцово-подвздошных** суставов, часто бывает асимметричное поражение тазобедренных и коленных суставов;
- острый передний увеит протекает легко и не угрожает зрению;
- у **50%** больных находят **HLA B₂₇**;
- РФ и антинуклеарные антитела не выявляются;
- в дальнейшем у многих больных возникают **анкилозирующий спондилоартрит** или синдром Рейтера.

2.3. Подтип, встречающийся среди всех возрастных групп, с отсутствием РФ, **HLA B₂₇** и **антинуклеарных** антител.

3. **Системный вариант (болезнь Стилла)** встречается в 10-20% случаев и имеет следующие особенности:

- одинаково часто болеют мальчики и девочки;
- рано возникают системные жалобы и **внесуставные** поражения;

- характерна **гектическая** лихорадка;
- у 90% больных наблюдается незудящая **макулопапулярная** ревматоидная сыпь;
- имеется генерализованная **лимфаденопатия**;
- наблюдается **гепатоспленомегалия**;
- часто развивается перикардит (иногда — миокардит);
- часто бывает плеврит;
- в некоторых случаях полиартрит и шейный **спондилоартрит** развиваются спустя несколько недель или месяцев от начала лихорадки и других **внесуставных** проявлений;
- течение заболевания характеризуется рецидивами и непродолжительными ремиссиями, обычно у $1/2$ больных в течение 6 месяцев развивается полиартритический вариант ЮРА и уменьшается выраженность системных проявлений;
- РФ в сыворотке обычно не выявляется или обнаруживается редко;
- **антинуклеарные** антитела выявляются очень редко;
- **LE-клетки** не обнаруживаются;
- обнаруживаются **HLA B₈, B₃₅; DR₄, DW₇**.

Диагностические критерии

А. В. Долгополова и соавт. (1979) предлагают следующие диагностические критерии:

1. Артрит продолжительностью 6 недель и более (обязательный признак).
2. Поражение трех суставов в течение первых 6 недель болезни.
3. Симметричное поражение мелких суставов.
4. Поражение шейного отдела позвоночника.
5. Выпот в полости сустава.
6. Утренняя скованность.
7. **Теносиновит** или бурсит.
8. **Увеит**.
9. Ревматоидные узелки.
10. Эпифизарный **остеопороз**.
11. Сужение суставной щели.
12. Признаки выпота в суставе.
13. Уплотнение **периартикулярных** тканей.
14. Увеличение СОЭ более 35 мм/ч.
15. Обнаружение РФ в сыворотке крови.
16. Характерные данные биопсии синовиальной оболочки.

} рентгенологические
признаки

При наличии **трех** критериев диагноз считается вероятным, 4-х — определенным, 7 — классическим (во всех случаях обязательным является наличие первого критерия).

Для уверенной диагностики ЮРА необходимо тщательное исключение других заболеваний, характеризующихся поражением суставов. Это положение включено в *диагностические критерии Американской Ревматологической Ассоциации (АРА)*:

1. Начало заболевания до 16-летнего возраста.
2. Поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью, выпотом, либо имеющее как минимум два из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры.
3. Длительность суставных изменений не менее 6 недель.
4. Исключение всех других ревматологических заболеваний.

Лабораторные данные

1. ОАК. При **олигоартикулярном** варианте ЮРА существенных изменений нет. При системном варианте характерны гипохромная анемия, лейкоцитоз (до $30-40 \cdot 10^9/\text{л}$) с **нейтрофильным** сдвигом. Увеличение СОЭ характерно для **полиартикулярного** и системного вариантов.
2. БАК. Высокие показатели СРП (чем они выше, тем **выраженнее** активность воспалительного процесса и больше вероятность развития **амилоидоза** почек). Высокое содержание **в крови** неспецифических маркеров воспаления: **гаптоглобина**, **сиаловых кислот**, **серомукоида**.
3. Иммунологические исследования крови. Характерно повышение содержания иммуноглобулинов, наиболее высокие показатели при выраженной активности воспалительного процесса. Особенно закономерно увеличение уровня **IgA** в более отдаленные сроки заболевания.
РФ обнаруживается у 15-20% больных и чаще у детей старше 7 лет. РФ-позитивный ЮРА обычно характеризуется ревматоидными узелками и эрозией суставов.
Антинуклеарный фактор чаще выявляется у девочек с ранним началом заболевания и **олигоартикулярным** вариантом и может свидетельствовать о риске развития **увекита**.
4. Исследование **синовиальной** жидкости. Выявляются воспалительные изменения ($10,000-20,000$ лейкоцитов в 1 мм^3 , преимущественно **сегментоядерные нейтрофилы**).

Инструментальные исследования

Рентгенография пораженных суставов — выявляются неспецифические изменения. В ранней фазе заболевания определяются отечность мягких тканей, околосуставный **остеопороз**, **перистальная** костная пролиферация. На поздних стадиях ЮРА появ-

ляются изменения в эпифизах, сужение суставной щели, костные эрозии.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. БАК: общий белок и белковые фракции, **серомукоид, гаптоглобин, фибрин, креатинин, мочеви́на, аминотранс-феразы, щелочная фосфатаза, фруктозо-1-фосфата́льдолаза, γ-глутамилтрансфераза**, билирубин.
3. ИИ крови: В- и **Т-лимфоциты**, субпопуляции **Т-лимфоцитов**, иммуноглобулины, РФ, **антинуклеарный фактор**, **LE-клетки**, **СРП, типирование по HLA-системе**.
4. Рентгенологическое исследование: рентгенография пораженных суставов (при необходимости **крестцово-подвздошных сочленений**).
5. ЭКГ.
6. Осмотр окулиста.

Примеры формулировки диагноза

1. **Ювенильный** ревматоидный артрит: **полиартикулярный** вариант с наличием ревматоидного фактора, медленно прогрессирующее течение, средняя степень активности, II рентгенологическая стадия, ФН I ст.
2. Ювенильший ревматоидный артрит: системный вариант с наличием ревматоидного **фактора**, быстро прогрессирующее течение, высокая степень активности, **гломерулонефрит** с сохраненной функцией **почек**, **экссудативный** перикардит без нарушения кровообращения, хронический **увеит**, полиартрит, III рентгенологическая стадия, ФН I ст.

ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диффузные (системные) болезни соединительной ткани — **заболевания**, характеризующиеся системным **иммуновоспалительным** поражением соединительной ткани и ее производных, что проявляется множественным поражением органов и тканей, приобретающим полициклическое прогрессирующее течение. Эту группу болезней объединяют:

1. общность патогенеза (иммунные и аутоиммунные механизмы развития);
2. общность **патоморфологии** (изменения основного вещества соединительной ткани, **фибриноидный** некроз, дезорганизация волокнистых структур, в частности **коллагеновых**; **васкулиты**; **лимфоидные** и **плазмочитарные** инфильтраты);
3. общность клиники (полициклическое, прогрессирующее течение; обострение под влиянием неспецифических воздействий; **многосистемность** поражений — суставов, сердца, почек, кожи, серозных оболочек и др.);
4. положительный эффект **глюкокортикоидов**, **цитостатиков**, нестероидных противовоспалительных средств, эфферентной терапии;
5. отсутствие моноэтиологического фактора.

Перечень диффузных болезней соединительной ткани

(Рабочая классификация и номенклатура ревматических болезней, принятая Президиумом Всероссийского научного общества ревматологов 06.12.88)

1. Системная красная волчанка:
 - **идиопатическая**;
 - лекарственный волчаночный синдром.
2. Системная склеродермия:
 - идиопатическая;
 - индуцированная (химическая или лекарственная).
3. Диффузный **фасцит**.
4. **Дерматомиозит** (полимиозит):
 - **идиопатический**;
 - **паранеопластический**;
 - **ювенильный**.
5. Синдром **Шегрена**:

- первичный (болезнь **Шегрена**);
 - **вторичный**. (в сочетании с другими ревматическими заболеваниями).
6. Перекрестный синдром (overlaps):
 - смешанное заболевание соединительной ткани.
 7. Рецидивирующий **полихондрит**.
 8. **Антифосфолипидный** синдром (включен в последние годы).

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка — аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани и сосудов, характеризующееся образованием множества антител к собственным клеткам и их компонентам и развитием **иммунокомплексного** воспаления с повреждением многих органов и систем.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Предполагается этиологическая роль следующих факторов:

1. *Хроническая вирусная инфекция (РНК-содержащие и медленные ретровирусы)*. **Доказательством** является обнаружение в крови больных СКВ множества антител к этим вирусам и обнаружение с помощью электронной микроскопии включений вируса в эндотелии, лимфоцитах, в **биоптатах** почек и кожи.
2. *Генетический фактор*. Установлено увеличение частоты СКВ в семьях больных этим заболеванием. При СКВ чаще, чем в популяции, встречаются **HLA A₁, B₈, DR₂, DR₃**. Предполагается, что риск заболевания СКВ обусловлен четырьмя независимыми сегрегирующими генами.

По *патогенезу* относится к аутоиммунным болезням. В условиях дефицита **Т-супрессорной** функции лимфоцитов отмечается продукция большого количества **аутоантител: антинуклеарных**, к ДНК, микросомам, лизосомам, митохондриям, форменным элементам крови и др. Наибольшее патогенетическое значение имеют антитела к **нативной ДНК (нДНК)**, которые соединяются с **нДНК**, образуют иммунные комплексы и активируют комплемент. Они откладываются на **базальных** мембранах различных внутренних органов и кожи, вызывают их воспаление и повреждение. Одновременно повышается **лизосомальная** проницаемость, выделяются медиаторы воспаления, активируется **кининовая** система. *Провоцирующие факторы*: непереносимость лекарств, вакцин, сыvorоток, фотосенсибилизация, ультразвуковое облучение, беременность, роды, аборт.

Клиническая картина

Заболевают преимущественно женщины, чаще всего в возрасте 14-40 лет.

Начальные проявления

Слабость, **похудание**, повышение температуры тела.

Поражение кожи и слизистых оболочек

Наиболее частый синдром СКВ. Только у **10-15%** больных отсутствуют кожные изменения. **Dubois** (1976) указывает, что существуют 28 вариантов кожных изменений при этом заболевании. Наиболее характерными являются следующие:

- изолированные или сливающиеся **эритематозные** пятна различной формы и величины, отечные, отграниченные от здоровой кожи. Чаще всего наблюдаются на лице, шее, груди, в области локтевых, коленных, голеностопных суставов. Особенно характерной диагностически высокозначимой является фигура бабочки (расположение **эритематозных** пятен на носу и **щеках**). Нередко эритематозные пятна бывают чрезвычайно яркими, красными (как после солнечного ожога), отечными;
- при хроническом течении СКВ эритематозные очаги характеризуются инфильтрацией, гиперкератозом, шелушением и **рубцовой атрофией** кожи;
- **люпус-хейлит** — выраженное покраснение губ с сероватыми чешуйками, **корочками**, эрозиями, с последующим развитием очагов атрофии на красной кайме губ;
- **капилляриты** — в области подушечек пальцев, на ладонях, подошвах имеются красные отечные пятна с **телеангиэктазиями**, атрофией кожи;
- энантема слизистой оболочки полости рта — участки эритемы с **геморрагиями** и эрозиями;
- **буллезные**, узловатые **уртикарные**, геморрагические высыпания, сетчатое ливедо с изъязвлениями кожи;
- трофические нарушения — сухость кожи, выпадение волос, ломкость, хрупкость **ногтей**;
- на слизистой оболочке полости рта и носа — эрозивные, язвенные очаги, **белесоватые** бляшки, эритематозные пятна, возможна перфорация перегородки носа;
- при **подострой** кожной красной волчанке имеются кольцевидные высыпания с телеангиэктазиями, депигментацией в центре. Они располагаются на лице, шее, груди, конечностях. Подобные изменения кожи часто наблюдаются у больных с **HLA DR₃** и **B₈**.

Поражение костно-суставной системы

Поражение костно-суставной системы проявляется следующими признаками:

- боли в одном или нескольких суставах интенсивные и длительные;
- симметричный полиартрит с вовлечением проксимальных **межфаланговых** суставов кистей, **пятно-фаланговых, запястно-пястных**, коленных суставов;
- выраженная утренняя скованность пораженных суставов;
- развитие **сгибательных** контрактур пальцев рук вследствие **тендинитов, тендовагинитов**;
- формирование ревматоидно-подобной кисти за счет изменений в **периартикулярных** тканях; эрозии суставных поверхностей нехарактерны (могут быть лишь у 5% больных);
- возможно развитие асептических некрозов головки бедренной кости, плечевой и других костей.

Могут возникать большие трудности при дифференциальной диагностике суставного синдрома при СКВ и поражений суставов при ревматоидном артрите. Различия между этими заболеваниями приведены в табл. 10.

Табл. 10. Отличие хронического полиартрита при СКВ от ревматоидного артрита (М. М. Иванова, 1994)

Признаки	СКВ	РА
Характер поражения суставов	Мигрирующий	Прогрессирующий
Утренняя скованность	Характерна	Выражена
Преходящие сгибательные контрактуры	Характерны	Нехарактерны
Деформация суставов	Минимальная, поздняя	Значительная
Механизм развития деформаций	Преимущественное поражение сухожильно-связочного аппарата и мышц	Деструкция суставных поверхностей
Нарушение функции	Незначительное	Значительное
Эрозии костей	Нехарактерны	Типичны
Анкилозы	Несвойственны	Характерны
Морфологическая картина	Подострый синовит с ядерной патологией	Хронический гиперпластический синовит с образованием паннуса
Ревматоидный фактор	Обнаруживается непостоянно , в низких титрах у 5-25% больных	Стойкий, в высоких титрах у 80% больных
Положительный LE-клеточный тест	У 86% больных	У 5-15% больных

Поражение мышц

Поражение мышц **проявляется миалгиями**, выраженной мышечной слабостью, иногда развивается полимиозит, подобный дерматомиозиту.

Поражение легких

Поражение легких проявляется следующими признаками:

- сухой или **выпотной** плеврит с болями в груди и **выраженной** одышкой при накоплении большого количества жидкости; как правило, наблюдается двусторонний плеврит;
- **волчаночный пневмонит** (легочный **васкулит**) характеризуется одышкой, сухим кашлем, иногда кровохарканьем; при рентгенологическом исследовании легких выявляются **дисковидные** ателектазы в нижних отделах, иногда **видны инфильтративные** тени. При хроническом течении **люпус-пневмонита** наблюдается поражение **интерстициальной** ткани легких с усилением легочного рисунка;
- синдром легочной **гипертензии**;
- возможна тромбоэмболия легочной артерии.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Возможно развитие **панкардита**, но чаще всего наблюдается перикардит, обычно сухой, но иногда развивается тяжелый **экссудативный** перикардит. При высокой степени активности наблюдается диффузный миокардит, осложняющийся **недостаточностью** кровообращения.

Поражение эндокарда (эндокардит **Либмана-Сакса**) наблюдается при **панкардите** и приводит к поражению клапанного аппарата сердца. Чаще формируется митральная недостаточность, реже — недостаточность **клапана** аорты. Пороки сердца дают при **аускультации** соответствующие шумы (систолический шум в области верхушки сердца при митральной недостаточности, **диастолический** шум над аортой при недостаточности клапана аорты). Бородавчатые наложения на клапанах могут определяться при **эхокардиографии**.

Поражаются сосуды, преимущественно артерии среднего и мелкого калибра. Имеются сообщения о вовлечении в патологический процесс подключичной **артерии**, коронарных артерий, что может привести к развитию инфаркта миокарда. Достаточно часто наблюдаются тромбозы поверхностных вен **плеча**, передней поверхности грудной клетки.

Поражение желудочнокишечного тракта и печени

Больных беспокоят тошнота, рвота, отсутствие аппетита. Поражение пищевода проявляется его **дилатацией**, эрозивными изменениями слизистой оболочки. Нередко обнаруживаются **изъязв-**

ления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поражение сосудов брыжейки приводит к сильным болям в животе, преимущественно вокруг пупка (абдоминальный криз), ригидности мышц брюшного пресса.

Поражение печени проявляется клиникой **волчаночного** гепатита (увеличение **печени**, желтуха различной **выраженности**, повышение содержания в крови **аминотрансфераз**). Нередко приходится дифференцировать хронический **волчаночный** гепатит и хронический активный гепатит. Различия между этими заболеваниями представлены в табл. И.

Табл. 11. **Дифференциальная** диагностика активного гепатита и волчаночного гепатита (по М. М. Ивановой, 1994)

Признаки	Хронический активный гепатит	Волчаночный гепатит
Гепатомегалия	Более характерна и более выражена (у 75% больных)	Менее выражена, встречается реже (у 20% больных)
Спленомегалия	Встречается чаще (у 50% больных)	Встречается реже (у 20% больных)
Желтуха	Более характерна (у 80% больных)	Менее выражена, встречается реже
Повышение уровня АлАт в крови	Более характерно и значительно выражено (у 90% больных)	Менее характерно
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Наблюдается у 50% больных	Встречается реже
LE-клетки	Обнаруживаются в 15% случаев	Выявляются у 75% больных
Высокий титр антиядерного фактора	Обнаруживается у 40% больных	Обнаруживается у 90% больных
Антитела к гладкой мускулатуре	Выявляются у 70% больных	Отсутствуют
Полисерозит, гломерулонефрит	Редко	Часто

Поражение почек (люпус-нефрит)

Согласно классификации ВОЗ, различают следующие морфологические варианты люпус-нефрита: I — отсутствие изменений в **биоптате**; II — **мезангиальный** нефрит; III — очаговый **пролиферативный** **гломерулонефрит**; IV — диффузный **пролиферативный** **гломерулонефрит**; V — **мембранозный** **гломерулонефрит**; VI — **склерозирующий** **гломерулонефрит**.

Волчаночный нефрит проявляется следующими *клиническими формами* (М. М. Иванова, 1994):

- быстро прогрессирующий **волчаночный** нефрит (тяжелый **нефротический** синдром, злокачественная артериальная **гипертензия**, быстрое развитие почечной недостаточности);
- **нефротическая** форма **гломерулонефрита** (в отличие от **неволчаночного** нефрита, **протеинурия** менее выражена, чаще наблюдаются артериальная **гипертензия** и гематурия, менее выражена **гиперхолестеринемия**);
- активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом (протеинурия больше 0.5 г/сут, **микрогематурия**, **лейкоцитурия**);
- нефрит с минимальным мочевым синдромом — протеинурия меньше 0.5 г/сут, микрогематурия — единичные эритроциты в поле зрения, небольшая **лейкоцитурия**, артериальное давление нормальное.

М. М. Иванова (1994) приводит следующие *критерии активности* люпус-нефрита:

Клинико-лабораторные критерии

Протеинурия 1 г/сут; **эритроцитурия** 10,000 в 1 **мкл** мочи; цилиндры гиалиновые и зернистые > 250 в 1 **мкл** мочи; повышение уровня **креатинина** в сыворотке крови; снижение **клубочковой** фильтрации.

Иммунологические критерии с иммуноморфологией

Низкий уровень **CHso** в сочетании с высокими титрами антител к ДНК, резкое снижение содержания компонентов комплемента **С₃**, **С₄**; высокий уровень ЦИК; депозиты **IgG** и **С₃** на базальной мембране клубочков; депозиты **IgG** и **С₃** в дермозпидермальном соединении.

Морфологические критерии активности нефрита

Фибриноидные изменения петель; **фибриноидный** некроз; **гематоксилиновые** тельца; **полулуния**; гиалиновые тромбы; **интракапиллярная** клеточная пролиферация; **интерстициальная** инфильтрация **плазмоклеточная**, **лимфоцитарная**; **тромбоцитарные** тромбы; **артерииты**, **артериолиты**.

Поражение нервной системы

Поражение нервной системы наблюдается почти у всех больных и обусловлено **васкулитами**, тромбозами, инфарктами и **геморрагиями** в различных отделах головного мозга. В последние годы большая роль в поражении нервной системы отводится **антинейрональным** антителам, которые поражают мембрану нейронов.

Поражение нервной системы может иметь следующие **клинические** проявления: **головные боли**, психические расстройства, судорожный синдром (по типу височной эпилепсии), нарушение функции черепно-мозговых нервов, **мононейропатии**, полинейропатии, нарушение мозгового кровообращения (вследствие тромбозов, геморрагии). Редко наблюдается миелит.

Клинические варианты

В. А. Насонова (1972) выделяет варианты течения СКВ (**острое, подострое, хроническое**) по началу заболевания и дальнейшему **прогрессированию**.

При *остром течении* начало болезни внезапное, температура тела высокая, характерны острый полиартрит с резкой болью в суставах, выраженные кожные изменения, тяжелые полисерозиты, поражение почек, нервной системы, трофические нарушения, похудание, резкое увеличение СОЭ, **панцитопения**, большое количество **LE-клеток** в крови, высокие титры **АНФ**. Длительность заболевания 1-2 года.

Подострое течение характеризуется постепенным развитием, суставным **синдромом**, нормальной или **субфебрильной** температурой тела, кожными изменениями. Активность процесса в течение значительного времени минимальная, ремиссии продолжительны (до полугода). Однако постепенно процесс генерализуется, развивается множественное поражение органов и систем.

Хроническое течение проявляется моно- или **малосиндромностью** в течение многих лет. Общее состояние долго остается удовлетворительным. На ранних этапах наблюдаются кожные изменения, суставный синдром. Процесс медленно прогрессирует, и в дальнейшем поражаются многие органы и системы.

С учетом клинических и лабораторных данных выделяют три степени активности: высокую (III), умеренную (II), минимальную (I) (табл. 12).

Классификация СКВ представлена в табл. 13.

Табл. 12. **Клинико-лабораторная характеристика степеней активности СКВ** (В. А. Насонова, 1972)

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38°C и более	Менее 38°C	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	—
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	—
Поражение кожи	«Бабочка» и эритема волчаночного типа	Экссудативная эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий, артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Диффузный	Очаговый	Кардиосклероз, дистрофия миокарда
Эндокардит	Поражение многих клапанов	Поражение одного (обычно митрального) клапана	Недостаточность митрального клапана
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Пневмонит	Острый (васкулит)	Хронический (межочечный)	Пневмофиброз
Нефрит	Нефротический синдром	Нефротический или мочевого синдром	Хронический гломеруло-нефрит
Нервная система	Острый энцефало-радикулоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит
Кризисы (гемолитические, нефротические, надпочечниковые и др.)	+	—	—
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100-110	120 и более
СОЭ, мм/ч	45 и более	30-40	16-20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	5
Альбумины, %	30-35	40-45	48-60
Глобулины, %			
α₂	13 — 17	11-12	10-11
γ	30 — 40	24 — 25	20-23
LE-клетки	5:1000 лейкоцитов и более	(1-2):1000 лейкоцитов	Единичные или отсутствуют
Антинуклеарный фактор (АНФ)	1:128 и выше	1:64	1:32
Тип свечения	Краевой	Гомогенный и краевой	Гомогенный
Антитела к нДНК (титры)	Высокие	Средние	Низкие

Табл. 13. Классификация СКВ (В. А. Насонова, 1972)

Характер течения по началу болезни и дальнейшему прогрессированию	Активность	Клинико-морфологическая характеристика поражений ¹						
		кожи	суставов	серозных оболочек	сердца ²	легких ²	почек ²	нервной системы
Острое	Активная фаза	«Бабочка»	Артралгии	Полисерозит (плеврит, перикардит, перивисцерит)	Миокардит: очаговый, диффузный	Пневмонит: острый, хронический	Диффузный гломеруло-нефрит	Менинго-энцефало-полирадику- лоневрит
Подострое	высокая (III степень), умеренная (II степень), минимальная (I степень)	Экссудативная эритема	Полиартрит: острый, подострый, хронический	Дискоидная волчанка	Эндокардит	Пневмо-склероз	нефротичес-кого или смешанного типа	Энцефало-неврит (вяло-текущий)
Хроническое:		Капилляриты		выпотной, сухой, адгезивный	Недоста-точность митрального клапана		Очаговый нефрит	Полиневрит
а. рецидивирующий полиартрит или серозит					Кардио-склероз		Хронический нефрит	
б. синдром дискоидной волчанки					Дистрофия миокарда			
в. синдром Рейно	Неактивная фаза							
г. синдром Верльгофа	(ремиссия)							
д. эпилептиформный синдром								

¹ В диагнозе в первую очередь отразить преобладающую органную патологию.² Отметить степень функциональной недостаточности.

Диагностические критерии

Диагностические критерии СКВ по В. А. Насоновой (1972).

Большие диагностические критерии

1. «Бабочка» на лице;
2. люпус-артрит;
3. **люпус-пневмонит**;
4. **ЛЕ-клетки** в крови (в норме — отсутствуют; до 5 на 1000 лейкоцитов — единичные, 5-10 на 1000 лейкоцитов — умеренное количество, больше 10 — большое количество);
5. **АНФ** в большом титре;
6. аутоиммунный синдром **Верльгофа**;
7. **Кумбс-положительная** гемолитическая анемия;
8. люпус-нефрит;
9. гематоксилиновые тельца в биопсийном материале: набухшие ядра погибших клеток с **лизированным** хроматином;
10. характерная **патоморфология** в удаленной селезенке («луковичный склероз» — слоистое кольцевидное разрастание коллагеновых волокон в виде муфты вокруг **склерозированных** артерий и **артериол**) или при биопсиях кожи (**васкулиты**, **иммунофлюоресцентное** свечение иммуноглобулинов на **базальной** мембране в области **дермо-эпидермального** стыка), почки (**фибриноид** капилляров клубочков, гиалиновые **тромбы**, феномен «проволочных петель» — утолщенные, пропитанные плазменными белками **базальные** мембраны **гломерулярных** капилляров), синовии, лимфатического узла.

Малые диагностические критерии

1. Лихорадка более 37,5 °С в течение нескольких дней;
2. немотивированная потеря массы (на 5 кг и более за короткое время) и нарушение трофики;
3. капилляриты на пальцах;
4. неспецифический кожный синдром (многоформная эритема, крапивница);
5. полисерозиты — плеврит, перикардит;
6. **лимфаденопатия**;
7. **гепатоспленомегалия**;
8. миокардит;
9. поражение ЦНС;
10. полиневрит;
11. **полимиозиты**, **полимиалгии**;
12. **полиартралгии**;
13. синдром **Рейно**;
14. увеличение СОЭ (свыше 20 мм/ч);

15. лейкопения (меньше $4 \cdot 10^9/\text{л}$);
16. анемия (гемоглобин меньше 100 г/л);
17. **тромбоцитопения** (меньше $100 \cdot 10^9/\text{л}$;
18. **гипергаммаглобулинемия** (более 22%);
19. **АНФ** в низком титре;
20. свободные **ЛЕ-тельца**;
21. стойко положительная реакция **Вассермана**;
22. измененная **тромбоэластограмма**.

Диагноз СКВ достоверен при сочетании трех больших признаков, причем один обязательный — наличие «бабочки», **ЛЕ-клеток** в большом количестве или **АНФ** в высоком титре, **гематоксилиновых** телец. При наличии только малых признаков или при сочетании малых признаков с люпус-артритом диагноз СКВ считается вероятным.

Следует учитывать также диагностические критерии АРА (табл.

- 14). Наличие 4-х признаков из 11 делает диагноз СКВ достоверным.

Лабораторные данные

1. ОАК: почти у всех больных значительное повышение СОЭ, более чем у половины — лейкопения со сдвигом в формуле крови до **примиелоцитов, миелоцитов** и юных в сочетании с лимфопенией, довольно часто — **гипохромная** анемия, в редких случаях развивается гемолитическая анемия с положительной реакцией **Кумбса**, может иметь место тромбоцитопения. **Патогномонично** определение большого количества **ЛЕ-клеток**. **ЛЕ-клетки** — это зрелые **нейтрофилы**, цитоплазма которых почти целиком заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита, собственное ядро при этом оттеснено к периферии (диагностически значимо обнаружение не менее 5 **ЛЕ-клеток** на 1000 лейкоцитов). **ЛЕ-клетки** образуются при наличии антител, реагирующих с комплексом **ДНК-гистон** и комплемента. Единичные волчаночные клетки встречаются и при других заболеваниях. Могут определяться также свободно лежащие разрушенные ядра лейкоцитов (**гематоксилиновые**, волчаночные тельца), иногда окруженные лейкоцитами — феномен розетки.

Табл. 14. Пересмотренные **диагностические** критерии СКВ Американской Ревматологической Ассоциации (1982)

Критерий	Значение
1. Высыпания на скулах и щеках	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся над кожей, не затрагивающая носогубные складки
2. Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнятые пятна с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками, со временем развиваются атрофические рубцы
3. Фото-сенсибилизация	Кожные высыпания в результате необычной реакции на солнечный свет — необходима запись в истории болезни или же фотосенсибилизация должна наблюдаться врачом
4. Изъязвления в полости рта	Изъязвления в полости рта или носоглотке, обычно болезненные , должны наблюдаться врачом
5. Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов , с болезненностью, припуханием или выпотом
6. Серозит	Плеврит — плевритические боли или шум трения плевры, выслушивается врачом или имеются инструментальные доказательства плеврального выпота или Перикардит — документированный инструментально или выслушиваемый врачом шум трения перикарда
7. Почечные нарушения	Стойкая протеинурия более 0.5 г/сут или цилиндрурия (эритроцитарные , зернистые, смешанные)
8. Неврологические нарушения	Судороги, припадки — при отсутствии приема некоторых препаратов или каких-либо известных нарушений метаболизма (уремия, кетацидоз , электролитный дисбаланс) или психозы (при тех же условиях)
9. Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или лейкопения (< 4000 в 1 мкл в двух или более анализах) или лимфопения (< 1500 клеток в 1 мкл в двух или более анализах) или тромбоцитопения ($< 100,000$ в 1 мкл)
10. Иммунологические нарушения	Положительные LE-тест или повышенные титры антител к нативной ДНК или антитела к антигену Смита (он содержит U₁-рибонуклеопротеин-эпитоп и несколько других насыщенных уридином рибонуклеопротеинов) или ложноположительные реакции на сифилис в течение не менее 6 месяцев
11. Антиядерные антитела (АНАТ)	Повышенные титры АНАТ , выявляемые с помощью иммунофлюоресценции при отсутствии приема препаратов, способных индуцировать волчаночноподобный синдром

Примечание: дискоидная пат волчанки — кожная (не генерализованная) форма волчанки, проявляющаяся **опечными очагами** поражениями кожи на **открытых** участках тела — лице, шее, ушных раковинах, **губах**. Дл дискоидной красной волчанки характерны три кардинальных признака: **эритема**, **гиперкератоз** (шелушение кожи), атрофия.

2. ОА мочи: при поражении почек — протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия.
3. БАК: **гиперпротеинемия** и **диспротеинемия**, главным образом за счет **гипергаммаглобулинемии**. В γ -глобулиновой фракции находится волчаночный фактор, ответственный за образование **LE-клеток**, и другие **антиядерные** факторы. Выражены биохимические признаки воспаления: повышено содержание **сиаловых кислот**, фибрина, **серомукоида**, **гаптоглобина**,

появляется СРП.

4. ИИ крови: **криопреципитины**, антитела к ДНК, **антинуклеарный фактор (АНФ)**. Антитела к ДНК определяются реакцией пассивной **гемагглютинации**, в которой бараньи эритроциты нагружены ДНК, а также методом радиоиммунного связывания меченной по йоду **нДНК** и **иммунофлюоресценции**. У 30-40% больных определяются антитела к антигену Смита (разновидность **антинуклеарных** антител). АНФ является **IgG**, направленным против ядер клеток больного, определяется **иммунофлюоресцентным** методом. В качестве антигенного материала берут срезы крысиной печени, богатой ядрами, на которые наслаивают сыворотку больного и меченые **флюоресцином** антиглобулины. Для СКВ наиболее характерно периферическое, краевое свечение, обусловленное наличием антител к ДНК, и высокий титр этой реакции, более 1:1000. Целесообразно исследование комплемента **СН₅₀** и его компонентов, снижение которых коррелирует с активностью люпус-нефрита. Нередко имеет место снижение количества и функциональной активности **Т-лимфоцитов**, в том числе **Т-супрессоров**, и гиперфункционирование **В-лимфоцитов**, галер- и **дисиммуноглобулинемия** (увеличение содержания в крови **IgG**, **IgM**). С помощью специальных методов выявляют антитела к лейкоцитам (**гранулоцитам**, **В-клеткам**, **Т-клеткам**), тромбоцитам.
5. Серологические исследования крови — возможна положительная реакция **Вассермана**.
6. Исследование **биопсийного** материала почек, кожи, лимфатических узлов, синовии выявляет характерные гистологические изменения: патологию ядер, **волчаночный гломерулонефрит**, **васкулиты**, дезорганизацию соединительной ткани, положительные результаты **иммунофлюоресценции**.
7. Достаточно часто в сыворотке крови больных СКВ обнаруживаются:
 - антитела к факторам свертывания VIII, IX и XII (повышают риск кровотечений и вызывают **тромбоцитопению**);
 - антитела к **фосфолипидам** (задерживают выделение **простагличина** из эндотелия, что повышает агрегацию тромбоцитов и предрасполагает к тромбозам).
8. Исследование спинномозговой жидкости (при поражении нервной системы): повышение содержания белка (**0.5-1 г/л**), **плеоцитоз**, повышение давления, снижение содержания глюкозы, увеличение уровня **IgG** (концентрация его выше 6 г/л всегда указывает на поражение **ЦНС** при СКВ).
9. Компьютерная томография головного мозга: при поражении нервной системы выявляются небольшие зоны инфаркта и

геморрагии в головном мозге, расширение борозд, церебральная атрофия через $5\frac{1}{2}$ лет от начала СКВ, кисты головного мозга, расширение **подпаутинных** пространств, желудочков и **базальных** цистерн.

10. Рентгенография суставов: эпифизарный **остеопороз** преимущественно в суставах кистей, реже — в **запястно-пястных** и **лучезапястных** суставах, истончение **субхондральных** пластинок, мелкие **узур** суставных костей (лишь в 1-5% случаев) с подвывихами.
11. Биопсия **синовальной** оболочки: острый или **подострый** синовит с «бедной» клеточной реакцией, значительной ядерной патологией и обнаружением **гематоксилиновых** телец.
12. Исследование синовиальной жидкости: жидкость прозрачная, вязкая, с небольшим числом лейкоцитов и преобладанием **моноклеарных** клеток.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Исследование крови на **ЛЕ-клетки** неоднократно с подсчетом их количества на 1000 лейкоцитов.
3. БАК: общий белок и белковые фракции, **фибриноген**, фибрин, **сиаловые** кислоты, **гаптоглобин**, СРП, **серомукоид**, **креатинин**, мочевина, **аминотрансферазы**, **альдолаза**.
4. ИИ крови: антитела к **нДНК**, **АНФ**, комплемент, реакция **Кумбса**, количество В- и Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-лимфоцитов, РБТЛ, ЦИК.
5. Серологические исследования: реакция Вассермана.
6. ЭКГ, **ФКГ**, **эхокардиография**, рентгеновское исследование сердца и легких, суставов.
7. Биопсия кожи, мышц, лимфатических узлов (в неясных случаях), почек (в случае выраженного и неясного поражения почек).
8. Спинномозговая пункция, компьютерная томография головного мозга.

Примеры формулировки диагноза

1. Системная красная волчанка, острое течение, активность III степени, «бабочка», подострый полиартрит, эндокардит Либмана-Сакса, **НЦА**.
2. Системная красная волчанка, **подострое** течение, активность III степени, **гломерулонефрит** (**нефротическая** форма), **артралгии**, миокардит, **НЦА**, правосторонний адгезивный плеврит.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (**ССД**) — диффузное заболевание соединительной ткани, проявляющееся прогрессирующим фиброзом **кожи**, внутренних органов, сосудистой патологией по типу **облитерирующего эндартериолита** с распространенными **вазоспастическими** нарушениями.

Этиология не выяснена. Предполагаются вирусное и наследственное происхождение заболевания. *Провоцирующие факторы* — охлаждение, **вибрация**, травма, контакт с некоторыми химическими веществами, **нейроэндокринные** нарушения, **аллергизация**.

Патогенез ССД включает изменения обмена соединительной ткани (увеличение биосинтеза коллагена и **неофибриллогенеза**, фиброз тканей), иммунные нарушения (снижение уровня **Т-супрессоров** при нормальном содержании **В-лимфоцитов** в крови, появление антител к коллагену, иногда **антинуклеарных** антител) и поражение **микроциркуляторного русла** (**цитотоксические лимфоциты** повреждают эндотелий, что сопровождается адгезией и агрегацией тромбоцитов, активацией коагуляции, высвобождением медиаторов **воспаления**, увеличением проницаемости сосудистой стенки с плазматическим ее пропитыванием и отложением фибрина, сужением просвета).

В развитии фиброза большую роль играют **цитокины** и факторы роста, **секретируемые** лимфоцитами, моноцитами и тромбоцитами. Они вызывают гиперпродукцию коллагена и макромолекул основного вещества соединительной ткани с последующим развитием участков фиброза.

Клиническая картина

1. Поражение *кожи* — один из ведущих признаков заболевания, имеющих наибольшую диагностическую значимость. Изменения кожи проходят стадию плотного отека, **индурации**, атрофии. Наиболее характерная локализация — на лице и кистях. Плотный болезненный отек первоначально локализуется симметрично в области кистей, пальцы приобретают **сосискообразный** вид. При **подостром** течении плотный отек может быть преходящим, при хроническом течении сохраняется иногда многие годы, постепенно переходит в **индуративную** фазу. В этой фазе кожа становится очень плотной. Именно в фазе индурации появляется характерная **маскообразность** лица (лицо лишено мимики), складки и морщины разглаживаются, лицо кажется «застывшим». В фазе индурации меняется окраска кожи (чередование участков пигментации и депигментации), отчетливо проявляется сосудистый рисунок **кожи**, появляются множественные **телангиэктазии**, пре-

имушественно на лице и груди, иногда на губах, языке, твердом небе. В стадии атрофии кожа лица как бы **натянута**, имеет неестественный блеск, нос заостряется («птичий» клюв), вокруг рта появляются **кисетообразные** складки, затрудняется полное открывание рта.

Кожа пальцев и кистей рук резко уплотняется, развиваются **сгибательные** контрактуры, **склеродактилия**, **акросклероз**, за счет **остеолиза** происходит укорочение концевых фаланг. Чрезвычайно характерны трофические нарушения в виде облысения, деформации ногтей, изъязвлений кожи на отдельных участках.

Преобладающая локализация характерных для ССД поражений кожи — лицо и руки, реже — ноги, однако постепенно патологический процесс распространяется на кожу груди, спины (появляется ощущение «**корсета**»). Возможно тотальное поражение кожи туловища и конечностей, при этом развивается кахексия и мумификация («живые **мощи**»).

Гиперпигментация кожи — характерный признак ССД, иногда — это первый ранний симптом болезни. Наблюдается выраженная сухость кожи, гиперкератоз ладоней и стоп.

Поражение кожи у многих больных сочетается с поражением слизистых оболочек в виде хронического **конъюнктивита**, **атрофического** ринита, фарингита, стоматита. Возможно сочетание ССД с синдромом **Шегрена** (см.).

В зависимости от степени распространенности кожных изменений различают **лимитированную** (поражение кистей и лица) и **диффузную** форму (поражение рук, ног, лица, туловища) ССД.

2. **Синдром Рейно** — наиболее частый и ранний признак ССД. Он характеризуется внезапным появлением парестезии (чувство онемения, ползание мурашек) в области **II-IV** пальцев **кистей**, стоп, резким их побледнением, пальцы во время приступа холодные. По окончании приступа появляются боли, чувство жара в пальцах, кожа **гиперемирована**. При ССД синдром Рейно захватывает не только пальцы рук, стоп, но и губы, кончик языка, части лица. **Вазоспастические** реакции могут наблюдаться в легких, сердце, почках.
3. **Суставный синдром** может быть одним из ранних признаков ССД. Выделяют три его основных варианта:

- **полиартралгии**;
- **склеродермический полиартрит** с преобладанием экссудативно-пролиферативных или **фиброзно-индуративных** изменений;
- **периартрит** (иногда безболевого) с развитием контрактур вследствие вовлечения в патологический процесс периартикулярных тканей. Нередко поражение суставов очень напоминает **РА**, но в отличие от него при ССД преобладают фиброзные изменения

и контрактуры и отсутствуют выраженные деструктивные изменения суставов. Возможно сочетание ССД и **РА**.

4. Поражение *мышц* при ССД может быть в виде интерстициального миозита **или** полимиозита и проявляется болями в мышцах, мышечной слабостью, ощущением скованности в мышцах. Возможно сочетание ССД с **дерматомиозитом** или полимиозитом.
5. Поражение *костей*. Характерен **остеолиз**, обычно **ногтевых фаланг**, укорочение и деформация пальцев рук и ног.
6. **Кальцификация** мягких тканей является составной частью **CREST-синдрома (кальциноз + синдром Рейно + эзофагит + склеродактилия + телеангиэктазии)**. Кальций откладывается преимущественно в области пальцев рук и **периартикулярно** в виде белых очагов, просвечивающих сквозь кожу (синдром **Тибьержа-Вейссенбаха**). Отложения кальция не всегда определяются визуально (при глубоком отложении кальция в мягких **тканях**), в этом случае они выявляются при рентгенографии.
7. Поражение *органов пищеварения*. Наиболее частым и характерным считается поражение пищевода (эзофагит), что проявляется дисфагией, диффузным расширением пищевода, сужением его в нижней трети, ослаблением перистальтики и **регидностью стенок, рефлюкс-эзофагитом**, иногда развитием **пептических язв, стриктур**. Поражение кишечника проявляется дуоденитом, энтеритом (с развитием синдрома **мальабсорбции**), колитом (при этом возможны выраженные запоры, явления кишечной **непроходимости**).
8. Поражение *органов дыхания* проявляется клиникой фиброзирующего **альвеолита** и диффузного **пневмофиброза** с преимущественной локализацией в **базальных** отделах легких. Симптоматика этих поражений аналогична описанной в разделах **«Альвеолит фиброзирующий»** и **«Пневмосклероз»**. У некоторых больных развивается легочная **гипертензия** вследствие поражения сосудов легких. Выраженный **пневмосклероз** иногда сочетается с развитием **бронхоэктазов**, эмфиземы легких, возможно присоединение пневмоний.
9. Поражение *сердечно-сосудистой системы*. Характерной клинической формой поражения сердца является кардиосклероз с увеличением размеров сердца, аритмиями, электрокардиографическими признаками нарушений сердечного ритма и проводимости, развитием недостаточности кровообращения. Крупноочаговый кардиосклероз может имитировать на ЭКГ **«инфарктоподобные** изменения». Развитие интерстициального миокардита приводит к появлению клинической симптоматики, фактически аналогичной кардиосклерозу.

Поражение эндокарда в области клапанного аппарата приводит к образованию **склеродермического** порока сердца, чаще недостаточности митрального клапана. У некоторых больных формируется пролапс митрального клапана.

Возможно развитие перикардита, клинически слабо выраженного, но хорошо диагностируемого с помощью **эхокардиографии** (утолщение перикарда, небольшое количество жидкости).

10. Поражение *почек*. При ССД вовлечение почек в патологический процесс проявляется в двух формах:
 - **Острая нефропатия** (истинная **склеродермическая** почка). Основные клинические проявления: **олигоанурия**, артериальная **гипертензия**, нарастающие **протеинурия**, микрогематурия, **цилиндрурия**, ретинопатия, энцефалопатия. В основе острой **нефропатии** лежит генерализованное поражение **артериол** почек и развитие кортикальных некрозов, что приводит к острой почечной недостаточности.
 - **Хроническая нефропатия** — наиболее частое поражение почек при ССД. Морфологическим субстратом этого вида патологии почек является поражение сосудов и клубочков почек, а также канальцев и **интерстиция**. Клиническая симптоматика хронической **склеродермической** нефропатии соответствует симптоматике хронического **гломерулонефрита** (протеинурия, **цилиндрурия**, микрогематурия, снижение **клубочковой** фильтрации, артериальная гипертензия, развитие ХПН).
11. Поражение *нервной системы*. Наиболее часто наблюдается поражение периферической нервной системы в виде **полинейропатии** (боли в руках и ногах, нарушение чувствительности в виде гиперестезии с последующим развитием **гипестезии дистального** типа, снижение сухожильных рефлексов). **Полинейропатия** приобретает длительное, упорное течение. Характерен также стойкий, рецидивирующий **тригеминит** (воспаление тройничного нерва). Поражение **ЦНС** наблюдается редко, описаны энцефалиты, **менингоэнцефалиты**, **ишемические** инсульты, кровоизлияния в мозг.
12. Поражение *эндокринной системы*. Наиболее часто отмечается нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз, возможен аутоиммунный **тиреоидит**, редко — **гипертиреоз**), **надпочечниковая** недостаточность, снижение функции половых желез, возможно сочетание ССД с сахарным диабетом. Поражение эндокринных желез обусловлено в первую очередь поражением их сосудистой системы.
13. *Общие проявления*. Характерна значительная потеря массы тела, вплоть до кахексии, особенно выраженная при **быстро прогрессирующем** течении болезни и при выраженном ее обострении.

Варианты течения

Различают три варианта течения ССД: **острое, подострое** и хроническое. Выделение вариантов течения основано на активности и скорости **прогрессирования** заболевания, степени выраженности симптомов ССД и поражения внутренних органов.

Острое течение — быстрое (уже в течение года) развитие диффузной симптоматики, неуклонное **прогрессирование** поражения внутренних **органов**, нарастающий фиброз органов и **тканей**, развитие **склеродермической** почки. Острое течение характеризуется выраженными изменениями лабораторных показателей, отражающих активность воспалительного процесса.

При *подостром течении* имеет место развернутая клиника заболевания с поражением кожи, суставов, **мышц**, внутренних органов на фоне нерезко выраженных вазомоторных трофических нарушений, отмечается увеличение **СОЭ**, фибриногена, **α_2 - и γ -глобулинов** в крови, наличие РФ, антиядерного фактора. *Хроническое течение* (медленно прогрессирующее на протяжении ряда лет) — выраженные сосудистые и трофические нарушения (синдром **Рейно**), уплотнение кожи, **периартикулярной** ткани с образованием контрактур, **остеолизом**, медленно развивающиеся поражения пищевода, легких, сердца. Типичные изменения кожи могут носить очаговый (локальный) характер и долго оставаться единственным проявлением болезни. Лабораторные показатели обычно **нормальные**. но может быть **гипергаммаглобулинемия**.

Начальная (I) стадия склеродермии **проявляется** синдромом Рейно, **артралгией**, тахикардией, частыми инфекциями дыхательных путей, зябкостью. Комплексное лечение в **этой** стадии приводит к длительной ремиссии и даже выздоровлению.

Генерализованная (II) стадия протекает со всеми ранее приведенными симптомами, характеризуется развернутой картиной болезни.

Терминальная (III) стадия — стадия далеко зашедших изменений, сопровождается выраженной потерей массы тела и недостаточностью функций одного или нескольких органов. Лечение в этой стадии не дает эффекта.

Степени активности склеродермии: минимальная (I) степень — **вазоспастические** и трофические нарушения, СОЭ менее 20 мм/ч; умеренная (II) степень — **артралгии, артриты**, адгезивный плеврит, кардиосклероз, СОЭ в пределах 20-35 мм/ч; высокая (III) степень — лихорадка, полиартрит, **миокардиосклероз, нефропатия**, СОЭ более 35 мм/ч. Острому течению ССД свойственна **III ст. активности, подострому** и обострению хронического — **II ст.**, хроническому течению — **I ст. активности**.

Классификация

(по Н. Г. Гусевой, 1993)

I. Клиническое течение

1. Диффузная склеродермия, характеризующаяся генерализованным поражением кожи и характерными висцеральными поражениями (пищеварительный тракт, сердце, легкие, почки).
2. Лимитированная склеродермия (повреждение кожи преимущественно на кистях и лице) или CREST-синдром, названный в соответствии с начальными буквами основных его проявлений (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, **телеангиэктазии**), имеющей более доброкачественное хроническое течение.
3. Перекрестный синдром или overlap — сочетание ССД с признаками **дерматомиозита**, ревматоидного артрита или системной красной волчанки.
4. Преимущественно висцеральные формы ССД, когда в клинической картине преобладают поражения внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного **тракта**, почек), а изменения кожи минимальные или отсутствуют.
5. **Ювенильная** склеродермия, при **которой** преобладает очаговое поражение кожи, стертый синдром Рейно, но выражен суставный синдром с развитием контрактур и иногда с аномалиями развития конечностей. Отмечается относительно скудная висцеральная патология с преобладанием функциональных нарушений. Течение заболевания преимущественно хроническое, возможна благоприятная эволюция у отдельных больных (регресс кожной и висцеральной симптоматики).

II. Характер течения

1. Острое.
2. **Подострое**.
3. Хроническое.

III. Степень активности

1. Минимальная (I).
2. Умеренная (II).
3. Максимальная (III).

IV. Стадии развития

1. Начальная.
2. Генерализованная.
3. Терминальная

V. **Клинико-морфологическая** характеристика поражений.

1. Кожа и периферические сосуды — «плотный отек», **индурация**, **атрофия**, гиперпигментация, **телеангиэктазии**, синдром Рейно, **изъязвления**.

2. Опорно-двигательный аппарат: **артралгия**, полиартрит (экссудативный или **фиброзно-индуративный**), контрактуры, полимиозит, **кальциноз**, **остеолиз**.
3. Сердце: **интерстициальный** миокардит, кардиосклероз, порок сердца, перикардит.
4. Легкие — **интерстициальная** пневмония, **фиброзирующий альвеолит**, двусторонний **базальный пневмосклероз** (компактный или **кистозный**), плеврит.
5. Пищеварительный тракт: **эзофагит**, дуоденит, колит, синдром нарушения всасывания.
6. Почки: острая нефропатия (**склеродермический** почечный криз), хроническая нефропатия.
7. Нервная система — **тригеминит**, **полинейропатия**.
8. Эндокринная система — гипотиреоз, **надпочечниковая** недостаточность и др.

При поражении сердца, легких, почек, опорно-двигательного аппарата рекомендуется указывать их функциональное состояние.

Диагностические критерии

Диагностические признаки ССД

(Н. Г. Гусева, 1993, 1997)

Основные признаки

1. **Склеродермическое** поражение кожи, проходящее последовательно стадии «плотного» отека, **индурации** и атрофии с преимущественной локализацией на лице (**маскообразность**) и в области кистей (**склеродактилия**), возможно тотальное поражение. Обычно кожный синдром сочетается с пигментацией.
2. Синдром Рейно.
3. **Суставно-мышечный** синдром с развитием стойких контрактур, в основе которого — **ревматоидноподобный** артрит, **периартикулярные** изменения и фиброзирующий миозит.
4. Остеолиз ногтевых, а иногда средних и основных фаланг пальцев **рук**, реже — ног, что проявляется укорочением и деформацией пальцев.
5. Синдром **Тибьержа-Вейссенбаха** — отложение солей кальция преимущественно в области пальцев рук и **периартикулярно** — вокруг локтевых, плечевых и тазобедренных суставов, в подкожной клетчатке, иногда по ходу фасций и сухожилий мышц.
6. Поражение пищеварительного тракта (склеродермический эзофагит с **дисфагией**, **дилатация** пищевода, гастрит, дуоденит, нарушение моторики кишечника вплоть до кишечной непроходимости, развитие синдрома **мальабсорбции**).
7. Поражение сердца по типу первичного крупноочагового

кардиосклероза.

8. Поражение легких по типу **базального пневмосклероза, кистозного легкого** (на рентгенограмме — «медовые соты»).
9. Истинная **склеродермическая** почка, диагностируется клинически на основании внезапного повышения артериального давления и развития острой почечной **недостаточности**.
10. Наличие специфических **антинуклеарных** антител (**анти-Scl-70** и **антицентромерные** антитела)
- И. Капилляроскопические признаки (по данным широкопольной **капилляроскопии**).

Дополнительные (малые) признаки

1. Периферические: гиперпигментация кожи, **телеангиэктазии**, трофические нарушения, синдром **Шегрена**, **полиартралгии**, **полимиалгии**, полимиозит.
2. Висцеральные: полисерозит (чаще адгезивный), хроническая **нефропатия**, полиневрит, **тригеминит**.
3. Общие: потеря массы (более 10 кг).
4. Лабораторные: увеличение СОЭ (более 20 мм/ч), **гиперпротеинемия** (более 85 г/л), **гипергаммаглобулинемия** (более 23%), антитела к ДНК или **АНФ**, РФ.

Наличия любых трех основных признаков или одного из основных, если им является **склеродермическое** поражение кожи, **остеолиз** ногтевых фаланг или характерное поражение пищеварительного **тракта**, в сочетании с тремя и более вспомогательными признаками достаточно для достоверного диагноза ССД. При меньшем числе симптомов ставят лишь «вероятный» диагноз.

Диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации (1980)

«Большой» критерий: склеродермическое поражение кожи туловища (проксимальная склеродермия).

«Малые» критерии: **склеродактилия**, рубцы на подушечках пальцев, симметричный **базальный пневмосклероз**.

Диагноз ССД достоверен при наличии одного «большого» и двух «малых» критериев.

Лабораторные данные

1. ОАК: в некоторых случаях признаки **гипохромной** анемии, лейкопении, несколько чаще лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. Анализ мочи — повышение экскреции **оксипролина**, **протеинурия**.
3. БАК: в зависимости от активности процесса — **гиперпротеинемия**, увеличение уровня α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, **серомукоида**, СРП, **гаптоглобина**, оксипролина (нарушение метабо-

лизма коллагена).

4. ИИ крови: у **40-50%** больных — РФ, у 30-90% — **анти-нуклеарные** антитела, у 2-7% — волчаночные клетки, характерны антитела к эндотелию, **антинуклеарные** антитела к антигену **Scleroderma-70**, снижение количества **Т-лимфоцитов**, в частности **Т-супрессоров**, **гипер-** и **дисиммуноглобулинемия**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование: участки **кальциноза** в под-кожной клетчатке, преимущественно концевых отделов пальцев рук, реже — стоп, в области локтевых, коленных и других суставов. Остеолиз в ногтевых фалангах пальцев кистей, стоп, **дистальных** отделах лучевой и локтевой костей, задних отделов ребер. Околосуставный **остеопороз**, сужение суставных щелей, иногда единичные эрозии на поверхности суставного хряща, костные анкилозы. Снижение тонуса и ослабление перистальтики **желудочно-кишечного** тракта, что приводит к расширению пищевода, двенадцатиперстной и тощей кишок. Диффузный и **кистозный** **пневмосклероз** в **базальных** отделах и увеличение размеров сердца.

ЭКГ: диффузные изменения миокарда, иногда блокада ножек пучка Гиса и **атриовентрикулярная**.

Исследование биоптата кожно-мышечного лоскута: фиброзная трансформация тканей, патология сосудов.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи, экскреция с мочой **оксипролина**.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид**, фибрин, **сиаловые кислоты**, **оксипролин**, кальций, **креатинин**, мочеви́на, **аминотрансферазы**, **альдолаза**, билирубин, щелочная **фосфатаза**.
3. ИИ крови: **иммуноглобулины**, В- и **Т-лимфоциты** и их субпопуляции, РФ, **LE-клетки**.
4. Рентгенологическое исследование пищевода, желудка, легких, **костно-суставной** системы.
5. ЭКГ.

Примеры формулировки диагноза

1. Системная склеродермия, **подострое** течение, II стадия, активность III степени, рецидивирующая пневмония, **базальный пневмосклероз**, дыхательная недостаточность II степени, компенсированное легочное сердце, **эзофагит**, **полиартралгия**, синдром **Рейно**.
2. Системная склеродермия, хроническое течение, III стадия, активность I степени, синдром Рейно, **склеродактилия**, **полиартралгия**, диффузный пневмосклероз, кардиосклероз, **НПаст**.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит — диффузное **прогрессирующее** воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, кожи в виде эритемы и отека, с частым поражением внутренних органов.

У 30% больных поражение кожи отсутствует, в этом случае заболевание называется полимиозитом.

Так как этиология **дерматомиозита** и полимиозита **неизвестна**, оба эти заболевания объединены в группу **идиопатических** воспалительных **миопатий**. Кроме дерматомиозита и полимиозита, в эту группу включены также и другие миопатий. Наряду с **идиопатическими** воспалительными **миопатиями** существуют и вторичные миопатий, вызванные определенными (известными) причинами.

Таким образом, воспалительные миопатий можно подразделить на следующие группы (**Woltman, 1994**):

A. Идиопатические воспалительные миопатий

I. Первичный **дерматомиозит**

II. Первичный полимиозит

III. **Ювенильный** дерматомиозит

IV. Миозит, ассоциированный с диффузными болезнями соединительной ткани

V. Миозит, связанный с опухолями

VI. Миозит с «включениями»

VII. Миозит, ассоциированный с **эозинофилией**

VIII. **Оссифицирующий** миозит

IX. Локализованный (очаговый) миозит

X. **Гигантоклеточный** миозит

B. Миозит инфекционной природы

I. Вирусный миозит

II. Миозит при **токсоплазмозе**

III. Миозит при трихинеллезе

IV. Миозит при **цистицеркозе**

C. Миопатий, вызываемые лекарственными средствами и токсинами

Этиология и патогенез

Этиология **идиопатического** дерматомиозита (полимиозита) неизвестна. Предполагается роль вирусной инфекции и генетических факторов. Наибольшее внимание уделяется **пикарновирусам** (особенно **эховирусам**), **Коксаки-вирусам**. Хроническая вирусная инфекция персистирует в мышцах и вызывает вторичный **иммун-**

ный ответ с развитием полимиозита (Н. Г. Гусева, 1974). Имеет значение также антигенная мимикрия (сходство антигенной структуры вирусов и мышц), обуславливающая появление перекрестных антител (**аутоантител**) к мышцам с последующим образованием иммунных комплексов.

Генетические факторы также играют большую роль в развитии заболевания. **Иммуногенетическим** маркером **дерматомиозита** (полимиозита) являются определенные **HLA** антигены. При **дерматомиозите** у детей и взрослых наиболее часто встречается сочетание **HLA Bg** и **DR₃**, а при полимиозите, ассоциированном с диффузными болезнями соединительной ткани, сочетание **HLA B₁₄** и **B₄₀**. **Носительство** определенных **HLA-антигенов** сочетается с продукцией определенных миозит-специфических антител.

Предрасполагающими или триггерными (пусковыми) факторами развития болезни являются: обострение очаговой инфекции, физические и психические травмы, переохлаждения, перегревания, гиперинсоляция, вакцинация, лекарственная аллергия.

Основным **патогенетическим** фактором дерматомиозита (полимиозита) является аутоиммунный механизм, появление аутоантител, направленных против **цитоплазматических** белков и рибонуклеиновых **кислот**, входящих в состав мышечной ткани. Развитию аутоиммунных механизмов способствуют дисбаланс в соотношении Т- и **В-лимфоцитов** и снижение **Т-супрессорной** функции.

Специфические для **идиопатического** дерматомиозита (полимиозита) антитела подразделяются на 4 группы (Е. Л. Насонов и соавт., 1997):

- I группа — антитела к **аминоацилсинтетазам** тРНК, в т.ч. **анти-Jo-1 (аминоацилсинтетазы)** катализируют связывание отдельных аминокислот с соответствующей тРНК);
- II группа — антитела, реагирующие с частицами сигнального распознавания (эти частицы обеспечивают перенос синтезированных белковых молекул к **эндоплазматической сети**);
- III группа — антитела к **Mi-2 (белково-ядерный комплекс с неизвестной функцией)**;
- IV группа — антитела, связывающиеся с фактором i-α (обеспечивает перенос **аминоацил-тРНК** к рибосомам и **цитоплазматическим** субстанциям с неизвестной функцией).

Названные миозит-специфические антитела встречаются у 40-50% больных при **дерматомиозите** (полимиозите). **Анти-Mi-2** более характерны для дерматомиозита, **анти-Jo-1** — для полимиозита. Достаточно часто при этих заболеваниях обнаруживаются и неспецифические антитела (к миозину, **тиреоглобулину**, **эндотелиальным** клеткам, РФ и др.).

Миозит-специфические антитела, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы вызывают **иммуновоспалительный**

процесс в мышцах (поперечно-полосатых и гладких). Кроме того, большое патогенетическое значение имеет **цитотоксический** эффект **Т-лимфоцитов** против клеток мышечной ткани.

Классификация

(Е. М. Тареев, Н. Г. Гусева, 1965)

А. Происхождение:

I. **Идиопатический** (первичный).

II. **Паранеопластический** (вторичный).

В. Течение:

I. Острое.

II. **Подострое.**

III. Хроническое.

С. Периоды:

I. Прдромальный: от нескольких дней до месяца.

II. Манифестный с кожным, мышечным, общим синдромами.

III. Дистрофический, или **кахектический**, терминальный, период осложнений.

Д. Степени активности: I, II, III.

Е. Основные клинические признаки (синдромы).

Кроме первичного **идиопатического дерматомиозита** (полимиозита) выделяют опухолевый (вторичный) ДМ, составляющий **20-30%** всех случаев.

Клиническая картина

1. *Начало* заболевания обычно постепенное. Больные жалуются на неуклонно прогрессирующую слабость в проксимальных мышцах рук и ног. У некоторых больных мышечная слабость нарастает в течение 5-10 лет. Менее характерно острое начало, когда в течение 2-4 недель появляются резкие боли и слабость в мышцах, повышение температуры тела и быстро развивается тяжелое состояние больного. Иногда первыми предшествующими симптомами болезни бывают кожные сыпи, синдром Рейно, **полиартралгии**.
2. *Поражение мышц* является ведущим признаком болезни. Особенно характерна резко выраженная слабость проксимальных отделов мышц верхних и нижних конечностей, а также мышц шеи. Больному трудно подняться с постели, умыться, причесаться, одеваться, войти в транспорт. В очень тяжелых случаях больные не могут приподнять голову с подушки и удержать ее (голова падает на грудь), не могут ходить без посторонней помощи, удерживать в руках даже не тяжелые предметы. При вовлечении в **патологический** процесс мышц глотки, пищевода, гортани нарушается речь, появляются приступы кашля, затруднение при глотании пищи, по-

перхивание. Дисгальные отделы мышц рук и ног поражаются реже и в меньшей степени. При исследовании мышц отмечаются болезненность, **отечность**, при **длительном** течении болезни (особенно полимиозита) возможна мышечная атрофия. При поражении межреберных мышц и диафрагмы нарушается вентиляционная функция легких, что способствует развитию пневмоний. Мышцы лица и глазные мышцы поражаются чрезвычайно редко.

3. *Поражение кожи* — характерный признак **дерматомиозита**, проявляется следующими симптомами:
 - **эритематозно-пятнистая** сыпь в области верхних век (**периорбитальный** отек и эритема в виде «очков»), скуловых костей, крыльев носа, **носогубной** складки, в области верхних отделов грудины, спины, локтевых, коленных, **пястно-фаланговых** и проксимальных **межфаланговых** суставов;
 - симптом **Готтрона** (**эритематозные** шелушащиеся пятна в области проксимальных межфаланговых суставов пальцев **рук**);
 - покраснение и шелушение кожи ладоней;
 - **околоногтевая** эритема, **исчерченность** и ломкость ногтей;
 - **пойкилодерматомиозит** — чередование очагов пигментации и депигментации со множеством **телеангиэктазий**, истощением кожи, ее сухостью и гиперкератозом;
 - при длительном течении заболевания кожа становится **атрофичной** с участками депигментации.
4. Поражение *слизистых оболочек* проявляется конъюнктивитом, стоматитом, гиперемией, отеком в области неба, задней стенки глотки.
5. *Суставный синдром* для дерматомиозита (полимиозита) малохарактерен, однако может наблюдаться. Поражаются преимущественно мелкие суставы кистей, **лучезапястные**, реже локтевые, плечевые, коленные, голеностопные суставы. Наблюдается болезненность, отек, гиперемия кожи, ограничение подвижности названных суставов. Следует **отметить**, что суставный синдром полностью обратим под влиянием **глюкокортикоидов**, деформация суставов нехарактерна. Хронический деформирующий артрит развивается очень редко и, главным образом, у больных, в крови которых имеются антитела к **Jo-1-антигену**.
6. **Кальциноз** — характерный признак хронического **ювенильного** дерматомиозита, реже наблюдается у взрослых. **Кальцификаты** располагаются подкожно или **внутрикожно** и **внутрифасциально** вблизи пораженных мышц и в пораженных мышцах, преимущественно в области плечевого и тазового пояса. Отложения кальция возможны также в проекции локтевых и коленных **суставов**, ягодиц.

Массивная **кальцификация** тканей может вызвать **инвалидизацию** больных. Подкожное отложение **кальцинатов** может вызывать изъязвление кожи и выход соединений кальция в виде **крошковатых** масс.

7. *Поражение сердца* наблюдается часто у больных **дерматомиозитом** (полимиозитом) и характеризуется следующими проявлениями:
 - миокардит, **миокардиофиброз**: тахикардия, умеренное расширение границ **сердца**, приглушение **тонов**, чаще в области верхушки, аритмии, артериальная **гипотензия**, на ЭКГ — **атриовентрикулярная** блокада различных степеней, изменения зубца Т, смещение интервала **ST** книзу от изолинии;
 - перикардит бывает редко, описаны случаи развития **констриктивного** перикардита.
8. *Поражение легких* обусловлено развитием **интерстициальной** пневмонии, **фиброзирующего альвеолита**, **гиповентиляцией** (поражение межреберных мышц, мышц диафрагмы), аспирацией при нарушениях глотания и проявляется одышкой, обильной, рассеянной по всем легочным полям крепитацией, иногда сухими хрипами, кашлем. При рентгенологическом исследовании легких выявляется **базальный пневмосклероз**.
9. *Поражение желудочнокишечного* тракта проявляется снижением **аппетита**, **дисфагией**, нередко болями в животе. В основе этих проявлений лежит нарушение функции мышц глотки, пищевода, **васкулиты** желудочнокишечного тракта. Приблизительно у 30% больных наблюдаются увеличение печени и нарушение ее функциональной способности.
10. *Поражение почек* наблюдается очень редко. У отдельных больных наблюдается **гломерулонефрит**, характеризующийся **протеинурией**, очень редко — **нефротическим** синдромом.
11. *Поражение нервной системы* малохарактерно. Могут наблюдаться в отдельных случаях резко выраженный полиневрит; наиболее часто имеются выраженные вегетативные дисфункции.
12. *Поражение эндокринной системы* наблюдается в виде снижения функции половых желез, надпочечников при тяжелом течении заболевания.

Клинические варианты

По течению выделяют 3 основные формы ДМ (А. П. Соловьева, 1980): острую, **подострую**, хроническую. *Острое течение* характеризуется генерализованным поражением мускулатуры вплоть до полной **обездвиженности**, дисфагией, эритемой, поражением сердца и других органов с летальным исходом через 2-6 мес от начала ДМ. При своевременной массивной терапии **глюкокортикоидами** возможен переход к **подострому** и **хрони-**

ческому течению. *Подострое* течение отличается более медленным, постепенным нарастанием симптомов, **циклическостью**, через 1-2 года от начала ДМ отмечается развернутая клиническая картина. *Хроническое течение* — более благоприятный, циклический вариант с умеренной мышечной слабостью, миалгиями, эритематозной сыпью, иногда без поражения кожи. Возможно локальное поражение мышц.

О *степени активности* судят на основании неспецифических острофазовых показателей (увеличение СОЭ при I ст. — до 20; при II ст. — 21-40; при III ст. — более 40 мм/ч) и иммунологических тестов, в частности, увеличения **IgG**.

Е. М. Тареев, Н. Г. Гусева (1965) выделили следующие периоды ДМ.

Первый период, начальный, продромальный, от нескольких дней до месяца и более, проявляется нередко лишь мышечными или только кожными признаками, гиперемией или отеком верхних век, недомоганием, повышением температуры тела. *Второй период*, манифестный, с выраженными основными синдромами — кожным, мышечным, общим. *Третий период*, поздний, дистрофический (**кахектический**), терминальный, период осложнений.

Клинические особенности отдельных **иммунологических** вариантов **дерматомиозита** (полимиозита)

1. *Дерматомиозит и полимиозит с **миозитспецифическими антисинтетазными Jo-1-антителами** имеют следующие особенности:*
 - острое начало миозита;
 - лихорадка;
 - симметричный артрит;
 - **интерстициальное** поражение легких;
 - синдром Рейно;
 - «рука механика» (покраснение и шелушение кожи ладоней);
 - начало заболевания преимущественно весной;
 - неполный ответ на применение **глюкокортикоидных** препаратов.*
2. *Дерматомиозит (полимиозит) с **миозитспецифическими антителами неантисинтетазными цитоплазматическими анти-SRP** имеет следующие особенности:*
 - более частая заболеваемость мужчин, чем женщин (6:1);
 - острое начало и тяжелое течение миозита;
 - высокая частота поражения сердца;
 - плохой ответ на лечение **глюкокортикоидами**.
3. *Дерматомиозит (полимиозит) с **миозитспецифическими антиядерными антителами** — **анти-РМ** наиболее характерен*

для перекрестного синдрома — сочетания полимиозита и системной склеродермии. Иногда эти антитела выявляются при ювенильном дерматомиозите.

Клинико-морфологические особенности дерматомиозита с «включениями»

- развитие слабости и атрофии не только проксимальных, но и **дистальных** мышц;
- умеренное или минимальное повышение уровня в крови мышечных ферментов;
- выявление **нейропатических** изменений при электромиографии;
- редкая ассоциация с диффузными болезнями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями;
- **резистентность** к лечению **глюкокортикоидами**;
- в **биоптатах** мышц выявляются «очерченные вакуоли», крупные внутриядерные и **внутриплазматические** включения (при световой микроскопии) и **микротубулярные** элементы (при электронной микроскопии).

Диагностические критерии

Диагностические критерии (А. П. Соловьева, 1980)

1. **Кожный синдром**: эритема, имеющая вид солнечного ожога или пурпурно-лиловая на открытых частях тела, над суставами, **параорбитальный** отек, эритема верхнего века с лиловым оттенком — **«дерматомиозитовые очки»**, капилляриты ладоней, пальцевых подушечек; плотный или **тестоватый** отек лица, кистей, реже стоп, голеней, туловища (в сочетании с эритемой).
2. **Скелетно-мышечный синдром**: генерализованное поражение поперечно-полосатых мышц, на ранних этапах — нарастающая слабость мышц плечевого пояса и проксимальных отделов нижних конечностей, **миалгии**, отеки мышц; позже **миосклероз**, контрактуры, атрофии проксимальных отделов конечностей.
3. **Висцерально-мышечный синдром**: поражение дыхательных мышц, включая диафрагму (одышка, высокое стояние и вялость дыхательных экскурсий диафрагмы, снижение жизненной емкости легких и резерва дыхания), глотки, пищевода, гортани (**дисфагия**, **поперхивание**, дисфония), миокарда (миокардит, дистрофия, **интерстициальный** отек).
4. **Общий синдром**: тяжелое общее состояние, лихорадка, выпадение волос, аменорея.
5. **Лабораторные данные**: **креатинурия**, повышение содержания в

крови **трансаминаз, миоглобина, альдолазы, креатинин-фосфокиназы, лактатдегидрогеназы.**

6. **Морфологическая картина:** **воспалительно-дистрофические** изменения, которые заканчиваются развитием склероза, атрофией мышечных волокон, **кальцинозом**; дистрофия мышечных волокон характеризуется **разволокнением**, потерей поперечно-полосатой **исчерченности**, истончением волокна, **глыбчатым** распадом, гомогенизацией и постепенным их исчезновением, фрагментацией мышечных волокон вплоть до некроза; воспалительная реакция проявляется **периваскулярным** отеком, очагами **круглоклеточной** инфильтрации лимфоцитов и плазматических клеток; воспалительная инфильтрация располагается **периваскулярно** между мышечными волокнами и межмышечной соединительной тканью; мышечные волокна отечны, разведены.
7. **Электромиография:** снижение амплитуды бионапряжений пораженных мышц.

Диагноз ДМ достоверен при наличии двух-трех признаков, причем обязательны кожный и мышечный синдромы, которые наиболее типичны и в 100% случаев являются первыми признаками болезни. С висцеральной патологии ДМ практически не начинается.

Диагностические критерии дерматомиозита и полимиозита (Bohan, Petter, 1975)

1. Дерматологические проявления, включающие **гелиотропную** окраску кожи век с **периорбитальным** отеком; чешуйчатый **эритематозный** дерматит на тыльной поверхности кистей, особенно над **пястнофаланговыми** и проксимальными **межфаланговыми** суставами (синдром **Готтрона**) и поражение кожи над коленными, локтевыми суставами, кожи лица, шеи, верхней половины грудной клетки.
2. Симметричная слабость мышц плечевого и тазового пояса и передних сгибателей шеи, прогрессирующая в течение нескольких недель или месяцев в сочетании или при отсутствии **дисфагии** или поражения дыхательной мускулатуры.
3. Повышение сывороточной концентрации мышечных ферментов (**КФК, альдолаза, АСТ, АЛТ и ЛДГ**).
4. Электромиографические изменения: короткие, мелкие полифазные моторные единицы, фибрилляции.
5. При гистологическом исследовании мышц признаки некроза мышечных **фибрил** 1 и 2 типов, фагоцитоз, регенерация с **базофилией**, крупные ядра и ядрышки в сарколемме, **перифасциальная** атрофия, вариабельность размера **миофибрилл**, воспалительный экссудат.

При наличии первого и любых двух из последующих четырех критериев диагностируется **дерматомиозит**, при наличии четырех критериев (2, 3, 4, 5) диагностируется полимиозит.

Диагностические критерии (АРА)

А. Основные

1. Характерное поражение кожи: **периорбитальный** отек и эритема (симптом «**очков**»); **телесангизктазии**, эритема на открытых участках тела (лицо, шея, верхняя часть груди, конечности).
2. Поражение мышц (преимущественно проксимальных отделов конечностей), выражающееся в мышечной слабости, **миалгиях**, отеке и позже — атрофии.
3. Характерная **патоморфология** мышц при биопсии (дегенерация, некроз, **базофилия**, воспалительные инфильтраты, фиброз).
4. Увеличение активности сывороточных ферментов — **КФК**, **альдолазы**, **трансаминаз** на 50% и более по сравнению с нормой.
5. Характерные данные электромиографического исследования.

В. Дополнительные

1. **Кальциноз**.
2. **Дисфагия**.

*Диагноз **дерматомиозита** достоверен:*

- при наличии трех основных критериев и сыпи;
- при наличии 2 основных, 2 дополнительных критериев и сыпи.

*Диагноз **дерматомиозита** вероятен:*

- при наличии первого основного критерия;
- при наличии двух остальных из основных критериев;
- при наличии одного основного и двух дополнительных критериев.

*Диагноз **полимиозита** достоверен при наличии четырех критериев без сыпи.*

Лабораторные данные

1. ОАК: У части больных признаки умеренной анемии, лейкоцитоз с **нейтрофильным** сдвигом влево, реже — лейкопения, **эозинофилия**, СОЭ увеличивается соответственно активности патологического процесса.
2. БАК: повышение содержания α_2 - и γ -глобулинов, **серомукоида**, фибрина, фибриногена, **сиаловых** кислот, **миоглобина**, **гаптоглобина**, креатина, активности **креатинфосфокиназы** (нормальный уровень КФК при тяжелой мышечной атрофии и при наличии в крови ингибитора КФК), трансаминаз, особенно АсАТ, ЛДГ и альдолазы, что отражает остроту и

распространенность поражения мышц. Возможно повышение уровня мочевой кислоты.

3. ИИ: снижение титра комплемента, в небольшом титре РФ, в небольшом количестве и незакономерно — LE-клетки, антитела к ДНК, снижение количества **Т-лимфоцитов** и **Т-супрессорной** функции, повышение содержания **IgM** и **IgG** и снижение — **IgA**; **HLA B₈**, **DR₃**, **DR₅**, **DRw₅₂**, высокие титры **миозитспецифических** антител.
4. Исследование **биоптатов** кожно-мышечного лоскута: тяжелый миозит, потеря поперечной **исчерченности**, фрагментация и вакуолизация мышц, **круглоклеточная** инфильтрация, атрофия и фиброз их. В коже — атрофия сосочков, дистрофия волосных фолликулов и сальных желез, изменения **коллагеновых** волокон, **периваскулярная** инфильтрация.

Инструментальные исследования

Электромиограмма: тяжелые мышечные изменения — короткие волны с полифазовыми изменениями, фибриллярные осцилляции в состоянии покоя.

ЭКГ: диффузные изменения, нарушения ритма и проводимости.

Рентгенологическое исследование способствует уточнению степени поражения мягких тканей и внутренних органов. Рентгенограммы следует проводить с помощью мягкого излучения, чтобы получить структуру мягких тканей. В острой стадии ДМ мышцы выглядят более прозрачными, отмечаются просветления. При хроническом ДМ появляются **кальцификаты** в мягких тканях. В легких определяется **интерстициальный** фиброз, преимущественно **базальных** отделов, кальцификаты плевры. Сердце увеличено в размерах. В костях может **быть** умеренный **остеопороз**.

Спирография: **рестриктивная** дыхательная недостаточность.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи, креатин и **креатинин** в моче.
2. БАК: общий белок и белковые фракции, фибриноген, фибрин, **серомукоид**, **гаптоглобин**, **сиаловые** кислоты, СРП, креатинин, креатин, **креатинфосфокиназа**, ЛДГ (общая, а также сердечная фракция), **миоглобин**, **аминотрансферазы**, **альдолаза**, мочевины, мочевая кислота.
3. ИИ крови: Т- и **В-лимфоциты**, субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуноглобулины, комплемент, РФ, LE-клетки, антитела к ДНК.
4. Биопсия кожно-мышечного лоскута, **миозитспецифические** антитела, **HLA-антигены**.
5. Рентгенологическое исследование сердца, легких, костей, **желудочнокишечного** тракта.

6. ЭКГ.
7. Электромиография.
8. Спирография.

Примеры формулировки диагноза

1. **Идиопатический дерматомиозит**, подострое течение, манифестный период. III степень активности; эритема кожи, **параорбитальный** отек, мышечная **тетраплегия**, поражение мышц глотки, гортани, пищевода, диафрагмы, **дисфагия**; **аспирационная** пневмония.
2. Рак молочной железы III стадии. **Паранеопластический** дерматомиозит, подострое течение, манифестный период, III степень активности; эритема кожи, **параорбитальный** отек; поражение мышц глотки, глаз.

Детский (ювенильный) дерматомиозит

Детский (ювенильный) дерматомиозит протекает в **целом** так же, как и у взрослых, но имеет следующие особенности:

- наличие распространенного **васкулита**, проявляющегося клинически (микронекрозы в области ногтевого ложа, изъязвления и некрозы кожи, кишечника, поражение сосудов сетчатки) и морфологически в **биоптатах** мышц;
- частое развитие подкожного **кальциноза** (в 5 раз чаще, чем у взрослых);
- отсутствие сочетаний с опухолевым процессом;
- редкое сочетание с другими диффузными болезнями соединительной ткани.

Вторичный (опухолевый) дерматомиозит

Практически любая злокачественная опухоль, в том числе **гемобластозы**, может вызвать развитие вторичного **дерматомиозита** (полимиозита), но чаще это опухоли мочеполовой системы, почек, легких, желудка.

диффузный ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ФАСЦИИТ

Диффузный **эозинофильный фасциит (ДЭФ)** — системное заболевание соединительной ткани с преимущественным **инфильтративно-фиброзным** поражением фасций конечностей, сопровождающееся **склеродермоподобным** плотным отеком кожи, **сгибательными** контрактурами, **эозинофилией** и **гипергаммаглобулинемией**. Заболевание чаще развивается у мужчин преимущественно в возрасте 26-60 лет.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез окончательно не выяснены. Возможна связь развития заболевания с предшествующими чрезмерной физической нагрузкой, травмой, инфекцией, аллергической реакцией. В основе заболевания лежит иммунное воспаление с участием тучных клеток, **эозинофилов, медиаторов-интерлейкинов**. В результате развивается поражение глубоких фасций и прилежащих тканей (мышц, подкожной клетчатки, кожи), в которых отмечаются отек, **фибриноидные** изменения **коллагеновых** волокон, инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, **эозинофилами**, плазматическими клетками, васкулиты, а в поздние сроки — склеротические изменения.

Клиническая картина

1. Жалобы больных: чувство «набухания», распирающего и уплотнения в тканях преимущественно в области предплечий, голеней; боли в мышцах; ограничение подвижности в руках и ногах. Иногда слабость, повышение температуры тела.
2. При объективном исследовании определяется двустороннее симметричное уплотнение предплечий, голеней, возможно вовлечение в патологический процесс **плеч**, бедер, туловища, очень редко — лица и шеи. **Дистальные** отделы конечностей обычно **интактны**, однако у некоторых больных возможно развитие **теносиновита** и синдрома **карпального** канала (см. гл. «Ревматоидный артрит»), утолщение ладонного апоневроза. Характерно развитие **сгибательных** контрактур в области локтевых и плечевых суставов, реже — пальцев рук. В области поражения возможны гиперпигментация кожи, гиперкератоз. На внутренней стороне предплечий и **плеч** наблюдаются изменения по типу «апельсиновой корки», что более заметно при отведении рук в сторону.
3. Возможно в редких случаях поражение внутренних органов (**пневмофиброз**, нарушение моторики пищевода, увеличение печени, селезенки). В этой стадии необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику с системной склеродермией.
4. Общие проявления — в редких случаях бывают лихорадка (чаще **субфебрильная**), слабость, похудание.

Диагностические критерии

(Н. Г. Гусева, 1997)

А. Основные

1. Связь с предшествующим физическим перенапряжением.
2. Острое начало с уплотнением тканей преимущественно в области предплечий и голеней и ограничением движений.

3. Развитие **сгибательных контрактур**.
 4. Поражение кожи по типу «апельсиновой корки».
 5. **Эозинофилия** в периферической крови.
 6. Клеточная инфильтрация фасции с преобладанием макрофагов и лимфоцитов и примесью **эозинофилов**.
 7. Положительный эффект **глюкокортикоидов** и благоприятный прогноз.
- В. Дополнительные
1. **Артралгии**.
 2. **Миалгии**.
 3. Локальная мышечная слабость.
 4. Гиперпигментация кожи.
 5. Синдром запястного канала.
 6. **Гипергаммаглобулинемия**.
 7. Увеличение СОЭ.

Дифференциальная диагностика ДЭФ представлена в табл. 15.

Лабораторные данные

1. ОАК: **гиперэозинофилия** (до 50%), возрастание СОЭ.
2. БАК: повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, **серомукоида**, **сиаловых** кислот, появление СРП.
3. ИИ крови: повышение содержания **IgG, IgM**, повышение уровня ЦИК, у $1/3$ больных — повышение **титров РФ и АНФ**.
4. Биопсия **кожно-мышечного** лоскута: **утолщение** и отек фасции, клеточная инфильтрация ее **мононуклеарами, эозинофилами**, помутнение глубоких слоев фасции, плотный фиброз. При **иммунофлюоресцентном** изучении **биоптата** — отложение IgG и **C₃-компонента** комплемента в глубокой фасции.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты.
3. Биопсия кожно-мышечного лоскута.

Табл. 15. Дифференциальная диагностика ДЭФ (Н. Г. Гусева, 1997)

Признак	ДЭФ	Системная склеродермия	Очаговая склеродермия	Паранеопластическая склеродермия
Соотношение полов	Преобладание мужчин	Преобладание женщин	Нет четких различий	Нет четких различий
Предшествующий фактор	Физическое перенапряжение	Охлаждение, вибрация, нейроэндокринные сдвиги	Травма, нервно- психическое перенапряжение	Опухоль
Первый симптом	Уплотнение тканей	Синдром Рейно, плотный отек кистей, артралгии	Очаг поражения кожи	Артралгии, уплотнение кожи
Преимущественная локализация индуративного процесса	Голенн, предплечье	Дистальные отделы конечностей или тотальное поражение	Очаги на туловище и конечностях	Конечности, периартикулярное поражение
Синдром Рейно	Редко, стертый	В 95-100% случаев	Отсутствует	Отсутствует
Трофические язвы	Редко (в 4.5% случаев)	У 85% больных	Отсутствуют	Отсутствуют
Висцеральные поражения	Отсутствуют	Сердце, пищевод, легкие, почки	Отсутствуют	Отсутствуют
Общие симптомы (слабость, похудание, лихорадка)	Редко	Часто	Отсутствуют	Часто
Эозинофилия в крови	У 82% больных	Редко	Редко	Редко
Бессосудистые поля при биомикроскопии	Отсутствуют	У 90% больных	Отсутствуют	Отсутствуют
Воспалительная клеточная инфильтрация фасции	Выраженная в ранних стадиях болезни	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Прогноз	Благоприятный	Неблагоприятный	Благоприятный	Неблагоприятный

СИНДРОМ ШАРПА

Синдром Шарпа (смешанное соединительнотканное заболевание) — **клинико-иммунологический** синдром системного поражения соединительной ткани, проявляющийся сочетанием отдельных **клинических** признаков **системной** склеродермии, полимиозита, **системной** красной волчанки и присутствием в крови больных **антител к рибонуклеопротейну** (В. А. Насонова, 1989) Описан Sharp в 1972 г.

Этиология и патогенез

Синдром Шарпа — аутоиммунное заболевание с образованием значительного количества **аутоантител** к полипептиду, связанному с **рибонуклеопротейном U₁** (богатому **уридином**). Эти антитела **считаются** иммунологическим маркером синдрома Шарпа. Предполагают, что развитие синдрома Шарпа обусловлено молекулярной мимикрией между полипептидом **рибонуклеопротейна U₁** и сходным компонентом в **ретровирусах**, в результате чего **аутоантитела**, вырабатываемые на экзогенный ретровирус или экспрессию эндогенного вируса, реагируют с собственным рибонуклеопротейном. Согласно мнению **Alacron-Segovia (1987)**, антитела к **U₁** рибонуклеопротейну проникают в **Т-лимфоциты-супрессоры** и разрушают их, в результате чего отмечается пролиферация **Т-хелперов**, что способствует развитию аутоиммунных нарушений.

Клиническая картина

1. Болеют преимущественно женщины.
2. Суставный синдром в виде **полиартралгий, артритов**, у 30% больных на рентгенограммах — эрозии костей.
3. Мышечный синдром: **миалгии**, мышечная слабость в проксимальных отделах, уплотнения мышц, в крови повышение содержания **креатинфосфокиназы, аспарагиновой аминотрансферазы**.
4. Кожный синдром: **склеродермоподобные** изменения, **телеангиэктазии, эритематозные** и гипо- или гиперпигментированные пятна, **дискоидная волчанка**, алопеция, **периорбитальная пигментация**.
5. Синдром Рейно у 85% больных.
6. Висцеральные поражения: гипотония пищевода с нарушением глотания, поражение легких (диффузный фиброз с нарушением **рестриктивной** функции и легочной **гипертензией**); перикардит, миокардит, редко — аортальная недостаточность. Особенность синдрома Шарпа — редкое поражение почек (лишь у 10% больных) по типу **гломерулонефрита**. Возможно увеличение печени и селезенки, лимфоузлов, повышение температуры тела.
7. У 50% больных развивается вторичный синдром **Шегрена**.

Табл. 15. Дифференциальная диагностика ДЭФ (Н. Г. Гусева, 1997)

Признак	ДЭФ	Системная склеродермия	Очаговая склеродермия	Паранеопластическая склеродермия
Соотношение полов	Преобладание мужчин	Преобладание женщин	Нет четких различий	Нет четких различий
Предшествующий фактор	Физическое перенапряжение	Охлаждение, вибрация, нейроэндокринные сдвиги	Травма, нервно- психическое перенапряжение	Опухоль
Первый симптом	Уплотнение тканей	Синдром Рейно, плотный отек кистей, артралгии	Очаг поражения кожи	Артралгии, уплотнение кожи
Преимущественная локализация индуративного процесса	Голени, предплечье	Дистальные отделы конечностей или тотальное поражение	Очаги на туловище и конечностях	Конечности, периартикулярное поражение
Синдром Рейно	Редко, стертый	В 95-100% случаев	Отсутствует	Отсутствует
Трофические язвы	Редко (в 4.5% случаев)	У 85% больных	Отсутствуют	Отсутствуют
Висцеральные поражения	Отсутствуют	Сердце, пищевод, легкие, почки	Отсутствуют	Отсутствуют
Общие симптомы (слабость , похудание, лихорадка)	Редко	Часто	Отсутствуют	Часто
Эозинофилия в крови	У 82% больных	Редко	Редко	Редко
Бессосудистые поля при биомикроскопии	Отсутствуют	У 90% больных	Отсутствуют	Отсутствуют
Воспалительная клеточная инфильтрация фасции	Выраженная в ранних стадиях болезни	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Прогноз	Благоприятный	Неблагоприятный	Благоприятный	Неблагоприятный

СИНДРОМ ШАРПА

Синдром Шарпа (смешанное соединительнотканное заболевание) — **клинико-иммунологический** синдром системного поражения соединительной ткани, проявляющийся сочетанием отдельных клинических признаков системной склеродермии, полимиозита, системной красной волчанки и присутствием в крови больных антител к **рибонуклеопротейну** (В. А. Насонова, 1989) Описан Sharp в 1972 г.

Этиология и патогенез

Синдром Шарпа — аутоиммунное заболевание с образованием значительного количества **аутоантител** к полипептиду, связанному с **рибонуклеопротейном U₁** (богатому **уридином**). Эти антитела считаются иммунологическим маркером синдрома Шарпа. Предполагают, что развитие синдрома Шарпа обусловлено молекулярной мимикрией между полипептидом **рибонуклеопротейна U₁** и сходным компонентом в **ретровирусах**, в результате чего **аутоантитела**, вырабатываемые на экзогенный **ретровирус** или экспрессию эндогенного вируса, реагируют с собственным рибонуклеопротейном. Согласно мнению **Alacron-Segovia** (1987), антитела к **U₁** рибонуклеопротейну проникают в **Т-лимфоциты-супрессоры** и разрушают их, в результате чего отмечается пролиферация **Т-хелперов**, что способствует развитию аутоиммунных нарушений.

Клиническая картина

1. Болеют преимущественно женщины.
2. Суставный синдром в виде **полиартралгий**, артритов, у 30% больных на рентгенограммах — эрозии костей.
3. Мышечный синдром: **миалгии**, мышечная **слабость** в проксимальных отделах, уплотнения мышц, в крови повышение содержания **креатинфосфокиназы**, **аспарагиновой аминотрансферазы**.
4. Кожный синдром: **склеродермоподобные** изменения, **телеангиэктазии**, **эритематозные** и **гипо-** или гиперпигментированные пятна, **дискоидная** волчанка, алопеция, **периорбитальная** пигментация.
5. Синдром Рейно у **85%** больных.
6. Висцеральные поражения: гипотония пищевода с нарушением глотания, поражение легких (диффузный фиброз с нарушением **рестриктивной** функции и легочной **гипертензией**); перикардит, миокардит, редко — аортальная недостаточность. Особенность синдрома Шарпа — редкое поражение почек (лишь у 10% больных) по типу **гломерулонефрита**. Возможно увеличение печени и селезенки, лимфоузлов, повышение температуры тела.
7. У 50% больных развивается вторичный синдром **Шегрена**.

Диагностические критерии

Диагностические критерии смешанного соединительно-тканного заболевания по **Alarcon-Segovia**, цит.: В. А. Насонова (1997):

1. Серологический признак: положительная **антирибонуклеопро-теиновая** реакция в **гемагглютинационном** титре 1:600 или выше.
2. Клинические признаки:
 - отек кистей;
 - **синовит**;
 - миозит;
 - синдром **Рейно**;
 - акросклероз.

Диагноз синдрома Шарпа достоверен при наличии серологического признака и 3 клинических. Однако в случае преобладания у больного 3 **склеродермических** маркеров (отек кистей, синдром Рейно, акросклероз), необходимо учитывать четвертый признак (миозит или синовит).

Лабораторные данные

1. ОАК: признаки анемии, лейкопения, повышение СОЭ.
2. БАК: повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, **сиаловых** кислот, **серомукоида**, АсАТ, КФК, **альдолазы**, появление СРП.
3. ИИ крови: обнаруживаются **LE-клетки**, **РФ**, антитела к **рибонуклеопротейну**, ДНК.
4. В **биоптатах** мышц — картина миозита, некрозов мышц.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, фибрин, **креатинфосфокиназа**, креатин, **креатинин**, **аспарагиновая аминотрансфераза**, **альдолаза**.
3. Исследование крови на LE-клетки, РФ, антитела к ДНК, антитела к **U₁** рибонуклеопротейну.
4. Биопсия **кожно-мышечного** лоскута.

БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА

Болезнь **Шегрена** (первичный синдром **Шегрена**) — системное аутоиммунное **заболевание**, характеризующиеся хроническим воспалением **экзокринных желез**, **секретирующих** преимущественно **IgA**, прежде всего слюнных и слезных, с **постепенным** развитием их секреторной недостаточности в сочетании с различными системными проявлениями. Описана шведским офтальмологом Шегреном в 1933 г.

Наряду с болезнью выделяют **синдром Шегрена** (вторичный синдром Шегрена) — поражение слезных желез с развитием сухого **кератоконъюнктивита** и слюнных желез с развитием хронического **сиалоаденита** и **ксеростомии** при аутоиммунных заболеваниях — РА, СКВ, ССД, хроническом активном гепатите, первичном **билиарном** циррозе печени, аутоиммунном **тиреоидите** и др.

Болезнь и синдром Шегрена встречаются у женщин в 20–25 раз чаще, чем у мужчин, обычно в возрасте 20–50 лет.

Этиология и патогенез

Причины заболевания неизвестны. Предполагается роль наследственного фактора, у больных часто обнаруживаются антигены **HLA B₈, DW₃, DW₂**. Не исключается роль вирусной инфекции, в частности **ретровирусов**, которые вызывают экспрессию **HLA DR-антигена** и транслокацию **аутоантигенов** на мембраны эпителиальных клеток с последующей активацией **В-лимфоцитов** на фоне недостаточности **Т-супрессоров** (Jacobsson, 1995).

Основным патогенетическим фактором является развитие аутоиммунных реакций с появлением антител к ткани протоков слюнных, слезных и других экзокринных желез (поджелудочной железы, париетальным клеткам желудка). Аутоиммунный характер заболевания подтверждается обширной **лимфоидной** инфильтрацией пораженных слезных и слюнных желез, а также обнаружением не только **органоспецифических** (к слезным и слюнным железам), но и **органонеспецифических аутоантител** (РФ, антиядерных антител, антител к антигенам **SA/Ro** и **SS-B/La**). **Лимфоидные** инфильтраты при болезни Шегрена продуцируют большое количество **интерлейкина-2, интерлейкина-6 и интерлейкина-10**, способствующих развитию аутоиммунных реакций. При генерализованном течении заболевания (у 30% больных) в процесс вовлекаются мышцы (миозит), почки (**интерстициальный нефрит**), сосуды (продуктивно-деструктивный **васкулит**).

Клиническая картина

1. Поражение слезных желез, роговицы, конъюнктивы, **ксерофтальмия** в виде сухого кератоконъюнктивита, что проявляется ощущением инородного тела в глазу, светобоязнью, жжением в глазах, покраснением глаз, отсутствием слез, эрозиями

и помутнением роговицы.

2. Поражение слюнных желез — паротит со снижением секреции слюны, сухость во рту (**ксеростомия**). Околоушные, **поднижнечелюстные** железы увеличиваются, слюны мало, она густая, развивается **хейлит**, глоссит, кариес зубов, стоматит.
3. Поражение других **экзокринных** желез со снижением функции, что проявляется сухостью кожи, влагалища, пищевода, носа, глотки, трахеитами, бронхитами, **дисфагией**, ринитами, гастритом с секреторной недостаточностью, вплоть до ахилии, хроническим панкреатитом со снижением **внепеченочной секреторной** функции.
4. **Полиартралгии** или развитие полиартрита по типу РА.
5. Системные проявления: **лихорадка**, **лимфаденопатия**, **васкулиты**, миозиты, увеличение печени, селезенки, поражение почек, синдром Рейно.

Клиника болезни **Шегрена** зависит от варианта течения. При *хроническом* течении превалируют признаки поражения экзокринных желез, при *подостром* — дополнительно в процесс вовлекаются почки, легкие, развиваются **некротизирующий васкулит**, поражение нервной системы (периферическая **полинейропатия**, невриты, **цереброваскулиты**), реже развивается **гепатоспленомегалия**.

На коже голеней, стоп, бедер, живота, туловища могут быть высыпания по типу геморрагического **васкулита**, в основе которого лежит повышение содержания в крови и отложение в стенках капилляров γ - или **криоглобулинов**. Сыпь сопровождается зудом и болезненным жжением. Геморрагический васкулит, обусловленный преимущественно криоглобулинами, сопровождается появлением пузырьков и пустул с геморрагическим содержимым, имеется четкая связь высыпаний с переохлаждением.

Может вовлекаться в патологический процесс щитовидная железа (гипертрофическая форма аутоиммунного **тиреоидита** с последующим развитием гипотиреоза).

Классификация

(Институт ревматологии РАМН)

I. Течение

- **подострое**;
- хроническое.

II. Стадии развития

- начальная;
- выраженная;
- поздняя.

III. Степень активности

- минимальная (I);

- умеренная (II);
- высокая (III).

IV. Клинико-морфологическая и функциональная характеристика поражений

<i>Слюнные железы</i>	Паренхиматозный сиалоаденит (рецидивирующий), увеличение слюнных желез, гипопункция слюнных желез I, II, III степени
<i>Слюнные железы и глаза</i>	Сухой конъюнктивит, блефаро-конъюнктивит , сухой керато-конъюнктивит (дистрофия эпителия конъюнктивы I, II, III степени, нитчатый кератит), глубокий ксероз роговицы, гипоакримиия I, II, III степени
<i>Слизистые оболочки полости рта, носоглотки, трахеи, бронхов, влагалища</i>	Стоматит (рецидивирующий), сухой субатрофический или атрофический ринофаринголарингит , сухой трахеобронхит, сухой кольпит
<i>Ретикулоэндотелиальная система</i>	Регионарная или генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия , псевдолимфома , лимфома
<i>Суставы</i>	Артралгии , рецидивирующий неэрозивный артрит
<i>Мышцы</i>	Миозит, миалгии
<i>Серозные оболочки</i>	Полисерозит (плеврит, перикардит, периспленит, перигепатит) сухой, выпотной
<i>Сосуды</i>	Синдром Рейно, продуктивный, продуктивно-деструктивный васкулит , рецидивирующий гипергаммаглобулинемическая, криоглобулинемическая и смешанная пурпура
<i>Легкие</i>	Интерстициальная пневмония, альвеолярный легочный фиброз, рецидивирующая пневмония, хроническая пневмония
<i>Почки</i>	Канальцевый ацидоз, иммунокомплексный гломерулонефрит , диффузный гломерулонефрит
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	Гипотония пищевода, атрофический гастрит с секреторной недостаточности, панкреатит
<i>Нервная система</i>	Невриты тройничного и лицевого нервов, полинейропатия , полиневрит, миелополирадикулоневрит, цереброваскулит

Хроническая форма болезни **Шегрена** наблюдается у 40% больных более пожилого возраста, она преимущественно железистая; **подострая** форма встречается у 60-70% больных более моло-

дого возраста, **характеризуется** не только железистыми, но и вне-железистыми проявлениями.

Высокая степень активности — характеризуется выраженной клиникой паротита, стоматита, **кератоконъюнктивита**, неэрозивного артрита, системными поражениями, генерализованной лимфаденопатией, **гепатоспленомегалией**, выраженными лабораторными признаками воспаления.

Умеренная активность — наряду с уменьшением воспалительных проявлений болезни наблюдается тенденция к деструктивным изменениям в слюнных, слезных железах, менее выражены признаки иммунологической и воспалительной активности.

Минимальная активность — преобладают функциональные, дистрофические, склеротические изменения слезных, слюнных желез с развитием тяжелых явлений сухого **кератоконъюнктивита**, **ксеростомии**, **атрофического** гастрита. Лабораторные признаки воспаления выражены слабо.

Диагностические критерии

Диагностические критерии болезни **Шегрена** представлены в табл. 16 и 17.

Табл. 16. Диагностические критерии болезни Шегрена (Janin, 1995, Vitali, 1995)

I. Офтальмологические симптомы (положительный ответ хотя бы на один из следующих вопросов)

1. Имеется ли у вас ощущение сухости глаз на протяжении более чем 3 месяцев?
2. Имеется ли у вас ощущение **песка** в глазах?
3. Используете ли вы искусственные слезы более чем 3 раза в день?

II. Стоматологические симптомы

1. Имеется ли у вас ощущение сухости во рту на протяжении более чем 3 месяцев?
2. Припухали ли у вас слюнные железы?
3. Часто или вам приходится запивать сухую пищу?

III. Результаты обследований, позволяющие подтвердить вовлечение глаз в патологический процесс (положительный результат как минимум на один из следующих двух тестов)

1. Тест Ширмера* (≤ 5 мм за 5 мин)
2. Окраска бенгальской **розовой**** (счет > 4 в соответствии с системой счета Bijsterveld)

IV. Гистология

Более четырех очагов скопления по 50 **мононуклеарных** клеток на площади 4 мм^2 в биоптатах малых слюнных желез, что соответствует «focus score» > 1

V. Положительный результат как минимум одного из трех следующих исследований

1. Сцинтиграфия
2. Сialogрафия
3. Нестимулированная **сиалометрия** (≤ 1.5 мл за 15 мин)

VI. Аутоантитела (присутствие β сыворотке как минимум одного из следующих аутоантител)

1. Антитела к **SS-A/Ro** или **SS-R/L-антигенам**

2. Антиядерные антитела
3. Ревматоидный фактор

Примечания:

* Тест Ширмера проводится с полоской обычной фильтровальной бумаги шириной 5-6 мм. Ее конец закладывается за нижнее веко. Результат (увлажнение полоски) оценивается через 5 мин.

** Окраска 1% раствором бенгальской розовой — роговично-конъюнктивальная окраска, выявляющая степень дистрофических изменений роговицы и конъюнктивы.

Диагноз **считается** достоверным при наличии хотя бы одного положительного ответа по каждому из пунктов. Из перечисленных методов обследования наиболее информативными являются **сиалография** с йодистыми контрастными веществами и биопсия малых слюнных желез.

Критерии исключения болезни **Шегрена**: предшествующие **лимфома**, СПИД, **саркоидоз**, реакция трансплантата против хозяина.

Табл. 17. Диагностические критерии болезни Шегрена (предложены на I Международном семинаре по изучению первичного синдрома Шегрена, 1986)

- I. Сухой **кератоконъюнктивит**
 - снижение **слюновыделения** с использованием теста Ширмера (**<10 мм/5 мин**)
 - окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы бенгальским **розовым** и **флюоросцеином**
- II. Паренхиматозный паротит
 - обнаружение полостей **>1 мм** при **сиалографии**
 - снижение секреции слюны после стимуляции **аскорбиновой** кислотой (менее **2.5 мл/5 мин**)
 - **очагово-диффузная, диффузная лимфоплазмноклеточная** инфильтрация в **биоптатах** слюнных желез
- III. Лабораторные признаки системного аутоиммунного заболевания
 - положительный ревматоидный фактор **в латекс-тесте** (титр **>1:80**)
 - положительный **антиядерный** фактор с использованием в качестве субстрата клеточной линии **Нер-2** (титр **>1:100**)
 - обнаружение **Ro/La-антиядерных** антител

Диагноз **определенной** болезни Шегрена может быть поставлен при наличии первых двух критериев (I, II) и исключении СКВ, РА, ССД, аутоиммунных **гепатобилиарных** заболеваний.

Диагноз **вероятной** болезни Шегрена может быть поставлен при наличии третьего критерия и следующих признаков:

- неравномерность заполнения паренхимы в виде облачков и отсутствие контрастирования протоков V, VI порядка при сиалографии;
- снижение **слезовыделения** от 20-10 **мм/5** мин по тесту Ширмера после стимуляции 10% раствором аммиака;
- окрашивание I степени эпителия конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым и флюоросцеином;
- незначительное увеличение околоушных слюнных желез.

Если у больных с вероятным диагнозом болезни **Шегрена** в течение срока более 1 года не появятся одновременно первые два критерия (I и II), то скорее всего, речь идет о вторичном синдроме, чаще в сочетании с СКВ или **РА**.

В поликлинических условиях В. И. Васильев, М. В. Симонова и Т. Н. Сафонова (1997) рекомендуют учитывать комплекс следующих **клинико-лабораторных** проявлений:

1. **Артралгии**, реже — неэрозивный артрит мелких суставов кистей.
2. Рецидивирующий паротит или постепенное увеличение слюнных желез.
3. Сухость слизистой оболочки полости рта, носоглотки и быстрое развитие преимущественно **пришеечного** кариеса.
4. Рецидивирующий хронический конъюнктивит.
5. Синдром **Рейно**.
6. Стойкое увеличение СОЭ (свыше 30 мм/ч).
7. **Гипергаммаглобулинемия** (20%).
8. Ревматоидный фактор (титры более 1:80),

Наличие 4 и более симптомов позволяет в 80-90% случаев заподозрить и в дальнейшем подтвердить с помощью специальных методов диагноз болезни или синдрома Шегрена.

Лабораторные данные

1. ОАК: умеренная анемия, лейкопения, повышение СОЭ.
2. БАК: Гипергаммаглобулинемия, повышение уровня общего белка, **серомукоида**, фибрина, **сиаловых** кислот.
3. ИИ: повышение в крови уровня **IgM** и **IgG**, появление РФ в средних и высоких титрах, антител к ДНК, изредка — **волчаночных** клеток, антител к выводным протокам **экзокринных** желез, коллагену, гладким мышцам, щитовидной железе и т. д., снижение количества **Т-лимфоцитов**, увеличение В-лимфоцитов, появление антител к **SS-A/Ro** и **SS-B/La**.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **сиаловые** кислоты, фибрин, **серомукоид**, СРП.
3. ИИ: иммуноглобулины и их классы, РФ, **ЛЕ-клетки**, антитела к ДНК, к **SS-A/Ro** и **SS-B/La**, В- и **Т-лимфоциты**, субпопуляции Т-лимфоцитов.
4. **Сиалография**.
5. Биопсия малых слюнных желез.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ

Ревматическая **полимиалгия** — воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, развивающиеся в возрасте не моложе 50 лет, характеризующиеся сильными болями в мышцах шеи, плечевого и тазового пояса, ограничением движений, значительным повышением лабораторных показателей воспаления и наступлением ремиссии при лечении небольшими дозами глюкокортикоидов.

Чаще болеют женщины. Нередко полимиалгия ревматическая сочетается с **гигантоклеточным** (темпоральным) артериитом (болезнью **Хортона**).

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез неизвестны. Несомненна роль иммунологических нарушений, обсуждаются значение аллергии к перьям и помету птиц, возможность инфекционной природы заболевания. Высказывается точка зрения, что ревматическая полимиалгия — вариант **гранулематозного гигантоклеточного** артериита. Анатомический субстрат болезни неизвестен, так как при морфологическом исследовании мышц нет существенных **отклонений** от нормы.

В синовиальной оболочке суставов обнаруживаются явления **синовита**. В **периартикулярных** тканях также обнаруживаются признаки неспецифического воспаления. В связи с вышеуказанным предлагается рассматривать ревматическую **полимиалгию** как **идиопатическое** заболевание опорно-двигательного аппарата, симптомы которого обусловлены воспалительным процессом синовии плечевых, тазобедренных суставов и периартикулярных тканей.

Диагностические критерии

Диагностические критерии по Hamrin (1972)

1. Возраст 50 лет и старше.
2. Наличие болей в мышцах по крайней мере двух из трех областей — шеи, плечевого и тазового пояса со следующими особенностями: локализация в области шеи, плечевых **суставов**, средних отделов плеч, ягодиц, бедер; в **дистальных** отделах конечностей (ниже локтевых и коленных суставов) болей не бывает; режущий, тянущий, дергающий характер боли без парестезии; уменьшение **миалгии** утром; ощущение скованности после любого периода длительной неподвижности и снижение мышечной силы; отсутствие болезненности мышц при пальпации и других объективных признаков поражения мышц (включая и исследование **биоптатов**); боли не купируются нестероидными противовоспалительными средствами, но

снимаются небольшими дозами **преднизолона** (10 мг).

3. Двусторонняя локализация боли.
4. Преобладание указанной локализации болей в течение активной фазы болезни.
5. СОЭ более 35 мм/ч.
6. Продолжительность болезни не менее 2 мес, чаще до нескольких лет.
7. Ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых, тазобедренных суставах (больным трудно одеваться, **причесываться**), изменение походки (шаг становится мелким), затруднено приседание на корточки, вставание со стула.
8. Общая слабость, повышенная утомляемость, **анорексия**, снижение массы, лихорадка. Эти показатели отражают активность болезни, в сочетании с **миалгиями**, увеличенной СОЭ формируют «псевдоопухолевый **симптомокомплекс**».

Первые 5 критериев считаются обязательными, остальные — дополнительными.

Возможно сочетание с темпоральным артериитом **Хортона**, в этом случае появляются головные боли, болезненность, отечность, покраснение в области **виска**, отсутствие пульса на височной артерии.

Н. В. Бунчук (1997) **считает**, что среди диагностических критериев должен быть и такой, как отсутствие признаков ревматоидного артрита. Окончательное решение в пользу диагноза ревматической **полимиалгии** принимается только после получения положительного эффекта от **преднизолона**, назначаемого внутрь в дозе 15 мг в день на срок не менее 2-3 недель. При отсутствии по окончании этого срока **клинико-лабораторной** ремиссии можно считать, что диагноз ревматической полимиалгии маловероятен.

Следует отметить, что заболевание обычно начинается остро, полная картина болезни развивается через 2-3 недели.

У 25% больных ревматической **полимиалгией** развивается асимметричный артрит с поражением **лучезапястных**, коленных, **ключично-акромиальных** суставов. Выраженность артрита обычно невелика.

Лабораторные данные

1. ОАК: значительное увеличение СОЭ (до 60 мм/ч и более), признаки умеренной **нормохромной** или **гипохромной** анемии.
2. БАК: повышение уровня **α_2 - и γ -глобулинов**, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**.
3. Исследование крови на РФ и **LE-клетки** — результат отрицательный.
4. Биопсия мышц, рентгенография суставов патологии не выявляют.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **сиаловые** кислоты, **серомукоид**, фибрин, СРП, креатин, **креатинфосфокиназа**, **аминотрансферазы**, мочева кислота.
3. Анализ крови на **ЛЕ-клетки** и РФ.
4. Рентгенография суставов.
5. Электромиография и биопсия мышц.
6. ФГДС, **колоноскопия** или рентгенологическое исследование **желудочнокишечного** тракта для исключения опухоли.
7. **Стернальная** пункция и рентгенография плоских костей (для исключения **миеломной** болезни).

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ

Рецидивирующий **полихондрит**— рецидивирующее заболевание соединительной ткани, характеризующееся деструктивно-воспалительным поражением хрящей любой локализации, преимущественно ушных раковин, носа, трахеи, суставов. Заболевание редкое, встречается у мужчин и женщин, преимущественно в возрасте 40-60 лет.

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна.

Предполагаются следующие патогенетические факторы:

- дисбаланс в системе **протеолиз-антипротеолитическая** активность с **преобладанием** протеолиза, что приводит к деструкции хряща;
- развитие аутоиммунных реакций и появление **аутоантител** к компонентам поврежденного хряща (к коллагену IX и XI типов, **протеогликанам**, эластину);
- повреждение хряща кислородными метаболитами, образующимися при активации моноцитов, макрофагов, **сегментоядерных** лейкоцитов.

Поражаются хрящи ушных раковин, носа, трахеи, бронхов, периферических суставов, межпозвонковых дисков, внутренней эластической оболочки аорты (она, как и хрящевая ткань, содержит большое количество кислых **мукополисахаридов**). Рецидивирующее поражение хряща приводит к его деструкции.

Клиническая картина

1. Острое начало сопровождается повышением температуры тела, слабостью, болями в **мышцах**.
2. Поражение ушных раковин — острое болезненное **припухание**,

покраснение, увеличение ушных раковин, как правило двустороннее, затем ушные раковины теряют эластичность и отвисают.

3. Отек и смыкание стенок наружного слухового прохода, что приводит к нарушению слуха. Поражение внутреннего уха приводит к вестибулярным нарушениям.
4. Поражение хрящей носа — отек, болезненность, покраснение преимущественно спинки носа, в дальнейшем развитие деформации по типу «седловидного» носа.
5. Поражение хрящей гортани, трахеи, бронхов, что приводит к появлению кашля, охриплости голоса, свистящему дыханию, одышке. Сужение трахеи может быть выраженным и привести к летальному исходу вследствие асфиксии. Рентгенологическое **компьютерногомографическое** исследование может выявить стриктуры бронхов и трахеи.
6. Глазные симптомы — **параорбитальный** отек, паралич глазных мышц, конъюнктивит, кератит, **эписклерит, увеит**. Поражение сосудов сетчатки, зрительного нерва может привести к слепоте.
7. Поражение аорты, сопровождающееся ее расширением в восходящем отделе и формированием относительной недостаточности клапана аорты.
8. Поражение хряща суставов и клиника неэрозивного **олиго-** или полиартрита без деформации суставов.

Диагностические критерии

(L. P. MccAdam, 1976)

1. Двустороннее поражение хрящей слухового аппарата.
2. Неэрозивный **серонегативный** полиартрит.
3. Хондрит носовой перегородки.
4. Воспаление глаза (конъюнктивит, кератит, **склерит, эписклерит, увеит**).
5. Хондрит респираторного тракта: хрящей гортани и (или) трахеи.
6. **Кохлеарная** и (или) вестибулярная дисфункция.

Достоверный **диагноз** рецидивирующего **полихондрита** ставится при наличии не менее 3 критериев.

Лабораторные данные

1. ОАК: анемия, возрастание СОЭ.
2. БАК: повышение уровня **α_2 -** и **γ -глобулинов, серомукоида, сиаловых кислот, фибрина.**
3. Возможно выявление РФ в крови.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий **белок**, белковые фракции, **серомукоид**, **сиаловые кислоты**, фибрин.
3. Осмотр окулиста, оториноларинголога.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) — **симптомокомплекс**, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции и появление антител к широко распространенным фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани.

Антифосфолипидный синдром впервые был подробно описан при СКВ Hughes и соавт. в 1986 г.

Существует несколько классов мембранных **фосфолипидов**, различающихся по структуре и **иммуногенности**. Наиболее распространены в организме **«нейтральные» фосфолипиды** — **фосфатидилэтаноламин (ФЭ)** и **фосфатидилхолин (ФХ)**. «Отрицательно заряженные» (анионные) фосфолипиды — **фосфатидилсерин (ФС)**, **фосфатидилинозитол (ФИ)** и **кардиолипин (дифосфатидилглицерол)** локализуются на внутренней поверхности биомембран и экспонируются в процессе клеточной активации.

Антитела к **фосфолипидам (АФЛ)** — это гетерогенная популяция антител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже — нейтральными **фосфолипидами**. К **антифосфолипидным** антителам относятся следующие разновидности антител:

- волчаночный антикоагулянт — популяция **антифосфолипидных** антител класса **IgG** или **IgM**, способных *in vitro* подавлять **фосфолипиднозависимые коагуляционные** реакции путем взаимодействия с фосфолипидным компонентом **протромбиназы активаторного** комплекса. Волчаночный антикоагулянт был обнаружен вначале в сыворотке крови больных СКВ, а в 1963 году было показано, что при СКВ продукция **волчаночного** антикоагулянта ассоциируется, в отличие от результатов *in vitro*, не с кровоточивостью, а с парадоксальным увеличением частоты тромбозов;
- антитела к **кардиолипину** — **иммунологически** гетерогенная популяция антител, реагирующих с иммобилизованным отрицательно заряженным **фосфолипидом** — **кардиолипином**, являющимся основным антигеном реакции Вассермана; антитела к кардиолипину могут относиться к различным **изотипам** иммуноглобулинов **IgG, IgM, IgA**;

- антитела, реагирующие со смесью **кардиолипина**, холестерина, **фосфатидилхолина**, определяемые с помощью реакции агглютинации (**ложноположительная** реакция Вассермана);
- **β_2 -гликопротеин-1-кофакторзависимые антифосфолипидные** антитела (**β_2 -ГП1-кофакторзависимые АФЛ**) — подавляющие естественную **антикоагулянтную** активность Р2-ГП1. При **антифосфолипидном** синдроме взаимодействие АФЛ с **фосфолипидами** зависит от кофактора **β_2 -гликопротеина-1**. Он имеет молекулярную массу **50,000,000** Да и активно связывается с **фосфолипидами**, ДНК, компонентами мембран тромбоцитов и митохондрий, гепарином. Р2-ГП1 является важным естественным антикоагулянтом, он подавляет внутреннюю активацию **антикоагуляционного** каскада и агрегацию тромбоцитов. Подавление **β_2 -ГП1-кофакторзависимых** антител сопровождается развитием тромбозов.

Частота обнаружения АФЛ в сыворотке крови здоровых людей колеблется от 1 до 12% и может увеличиваться у лиц пожилого возраста.

В сыворотке здоровых людей уровень антител к **фосфолипидам** (АФЛ) низкий, при этом биологические мембраны защищены от воздействия последних.

При заболеваниях, связанных с активацией **В-лимфоцитов**, резко увеличивается концентрация АФЛ. Наиболее часто и в высоком титре АФЛ обнаруживаются **в-сыворотке** крови больных СКВ (до 70% случаев), реже — при других ревматических заболеваниях, включая РА, ССД, синдром **Шегрена**. Избыточное образование АФЛ выявлено также у больных со злокачественными новообразованиями, **лимфопролиферативными** синдромами, аутоиммунной **тромбоцитопенической** пурпурой, на фоне острых и хронических вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций (инфекционный **мононуклеоз**, СПИД и др.), при ряде заболеваний ЦНС, некоторых формах акушерской патологии, на фоне приема некоторых широко распространенных лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, психотропных средств и др.) Как правило, гиперпродукция АФЛ приводит к развитию АФС.

Антифосфолипидный синдром чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Этиология и патогенез

АФС может быть первичным, не связанным с какой либо предшествующей патологией, но наиболее часто развивается при названных выше заболеваниях, сопровождающихся продукцией **антифосфолипидных** антител. Существует генетическая предрасположенность к гиперпродукции АФЛ, которая связана с носительством антигенов **HLA DR₇, DQB₁, DR₄**, а также нулевого аллеля **C₄**.

Основным патогенетическим механизмом **антифосфолипидного** синдрома является влияние **антифосфолипидных** антител на **сосудистые**, клеточные и гуморальные компоненты системы коагуляции, что приводит к нарушению равновесия между **протромботическими** и **антипротромботическими** процессами и развитию тромбозов.

Антифосфолипидные антитела оказывают следующие патогенетические влияния:

- **эндотелиальная клетка**: снижение синтеза **простациклина** — **простагландина**, обладающего **антиагрегационным** и **вазодилатирующим** эффектом; нарушение функциональной активности **тромбомодулина** — белка, содержащегося на поверхности эндотелия, прямо тормозящего **прокоагулянтную** активность тромбина и ускоряющего активацию протеина С тромбином; снижение активности **гепаран-сульфата**; индуцирование образования фактора активации тромбоцитов; нарушение **фибринолитической** активности; снижение высвобождения тканевого активатора **плазминогена**; увеличение высвобождения ингибитора активатора плазминогена 1; увеличение синтеза фактора **Виллебранда**, необходимого для нормальной агрегации тромбоцитов и обладающего способностью удлинять период полувыведения фактора VIII;
- **тромбоциты**: **антифосфолипидные** антитела взаимодействуют с тромбоцитами, вызывают увеличение продукции **тромбоксана A₂**, концентрации **цитозольного** кальция, что ведет к увеличению агрегации тромбоцитов; кроме того, антифосфолипидные антитела связываются с мембраной активированных тромбоцитов, что вызывает более быстрое разрушение их фагоцитирующими **мононуклеарами**, в результате чего развивается **тромбоцитопения**;
- **гуморальные компоненты коагуляции**: снижение активации белка С и уровня свободного белка S — в норме активированный протеин С в присутствии своего кофактора белка S избирательно разрушает факторы Va и VIII, что способствует угнетению свертывания крови; ослабление активности гепарина и **гепаринопосредованного** образования комплекса антитромбин III–гепарин; снижение синтеза и функциональной активности плацентарного антикоагулянта; нарушение функциональной активности естественного антикоагулянта β_2 -ГП1.

Клиническая картина

Венозный и артериальный тромбоз

Наиболее характерен рецидивирующий венозный тромбоз. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, нередко в почечных и печеночных венах, приводя к разви-

тию **нефротического** синдрома и синдрома **Бадда-Киари**. Часто наблюдаются эмболии из глубоких вен нижних **конечностей** в легочную артерию, **капилляриты**, что приводит к развитию легочной **гипертензии** и легочным **геморрагиям**. Описаны тромбозы подключичной вены, вены сетчатки. Возможно развитие синдрома верхней или нижней полой вены при тромбозе соответствующей локализации. Тромбоз центральной вены надпочечников с последующим развитием геморрагии и их некроза приводит к развитию хронической **надпочечниковой** недостаточности.

Артериальный тромбоз клинически проявляется ишемией и гангреной нижних конечностей, синдромом дуги аорты, асептическим некрозом головки бедра. Тромбозы обусловлены взаимодействием **антифосфолипидных** антител с **эндотелиальными** клетками и снижением **антитромботической** активности эндотелия, подавлением продукции **простациклина** и повышением агрегации тромбоцитов, снижением активности циркулирующих **антикоагулянтных** факторов (антитромбина III, белка C и S, β_2 -ГП1 и др.).

Поражение ЦНС

Тромбоз артерий головного мозга приводит к **транзиторным ишемическим** атакам, рецидивирующим инсультам, которые могут проявиться не только парезами и параличами, но и судорожным синдромом, прогрессирующим **слабоумием**, психическими нарушениями. Возможны и другие неврологические нарушения: **мигреноподобные** головные боли, хорей, поперечный миелит. Не исключено, что синдром **Сnedдона** (сочетание сетчатого ливедо, рецидивирующего тромбоза церебральных артерий и артериальной гипертензии) также является проявлением АФС.

Поражение сердца

Кардиальная патология может иметь серьезное прогностическое значение и следующие клинические проявления:

- тромбоз коронарных артерий и развитие инфаркта миокарда;
- острый или хронический тромбоз мелких **интрамуральных** ветвей коронарных артерий, что приводит к нарушению сократительной способности миокарда;
- поражение клапанов сердца (недостаточность митрального клапана или сужение левого **атриовентрикулярного** отверстия, реже — недостаточность аортального или **трикуспидального** клапанов). У некоторых больных возможно развитие **тромботических** наслоений на клапанах (вегетации), что трудно дифференцировать от инфекционного эндокардита;
- возможно формирование **внутрипредсердных** тромбов, что напоминает клинические проявления **миксомы** сердца;
- часто развивается артериальная **гипертензия** лабильная или стабильная, которая обусловлена тромбозом почечных сосудов,

инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты, **интра-гломерулярным** тромбозом почек, развитием **фибромышечной дисплазии** почечных артерий.

Поражение почек

При АФС нередко наблюдается тромбоз почечной артерии, инфаркт почки, а также **внутри клубочковый** микротромбоз («почечная **тромботическая микроангиопатия**») с последующим развитием **гломерулосклероза** и ХПН.

Поражение печени

Возможен тромбоз печеночных вен (синдром **Бадда-Киари**), поражение артерий с развитием инфаркта печени, развитие узловой регенераторной гиперплазии.

Поражение легких

Возможны тромбоэмболии легочной артерии и реже — тромботическая легочная **гипертензия**, обусловленная местным тромбозом легочных сосудов.

Поражение кожи

Кожными проявлениями АФС **являются** сетчатое ливедо (сосудистая сеточка в виде синеватых пятен на голенях, ступнях, бедрах, кистях, особенно хорошо выявляемая при охлаждении); поверхностная сыпь в виде точечных геморрагии, напоминающих **васкулит**; некроз кожи **дистальных** отделов нижних конечностей; хронические язвы ног; кровоизлияния в **подногтевое** ложе (симптом «**занозы**»).

Акушерская патология

Является наиболее характерным проявлением АФС. Возможны следующие виды акушерской патологии: привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборт (риск выкидышей увеличивается с увеличением концентрации **антикардиолипина** класса **IgG**), внутриутробная гибель плода, поздний токсикоз беременности, **преэклампсия**, эклампсия, хорея, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды. Основными механизмами акушерской патологии являются: тромбоз сосудов плаценты, развитие инфаркта и недостаточности плаценты, угнетение синтеза **простаглицлина**, дефицит которого обуславливает гипертонус матки и выкидыш.

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличение СОЭ, **тромбоцитопения** умеренная (количество тромбоцитов составляет **70-120 · 10⁹/л**) и не требует специального лечения; возможен лейкоцитоз, иногда развивается гемолитическая анемия.

2. БАК: **гипергаммаглобулинемия**; при развитии **ХПН** — увеличение содержания **креатинина**, мочевины; при поражении печени — **гипербилирубинемия**, повышение содержания **аминотрансфераз**, щелочной **фосфатазы**. Наблюдается удлинение **фосфолипидзависимых коагуляционных** реакций, увеличение активированного частичного **тромбопластинового** и **тромбинового** времени.
3. ИИ крови:
 - определяются антитела к **кардиолипину**, причем наибольшее диагностическое значение имеют антитела класса **IgG**, особенно, если они **выявляются** в высокой концентрации (Е. Л. Насонов, 1992);
 - обнаруживается **волчаночный** антикоагулянт, к недостаткам его определения относится невозможность выявления у больных, получающих гепарин, возможность **ложноположительных** и **ложноотрицательных** результатов.
 - **ложноположительная** реакция **Вассермана**;
 - положительная реакция **Кумбса** (выявляет антитела к эритроцитам) при развитии гемолитической анемии;
 - часто обнаруживается **антинуклеарный фактор** и реже антитела к ДНК; ревматоидный фактор, **криоглобулины**;
 - увеличиваются количество и активность **Т-лимфоцитов-хелперов** и **В-лимфоцитов**.

Классификация

Выделяют следующие основные формы и варианты течения АФС (цит. по З. С. Аликберовой и Е. Л. Насонову, 1997):

1. Первичный АФС, при котором клинические проявления СКВ отсутствуют.
2. АФС у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС).
3. АФС у больных с **волчаночноподобными** проявлениями.
4. «Катастрофический» АФС (острая **диссеминированная коагулопатия** и **вазопатия**), характеризующийся острым **мультиорганным** тромбозом и имитирующий синдром **ДВС** или **гемолитикоуремический** синдром.
5. АФС без АФЛ, т.е. АФС, при котором отсутствуют серологические маркеры — антитела к **кардиолипину** и волчаночный антикоагулянт (**АФЛ-негативный** подтип АФС).

Диагностические критерии

Диагностические критерии АФС (Alarcon-Segovia и соавт., 1992) изложены в табл. 18.

Табл. 18. Диагностические критерии АФС (Alarcon-Segovia et al., 1992)

1. Рецидивирующие спонтанные аборт
2. **Венозные** тромбозы
3. Артериальные тромбозы
4. Язвы голени
5. Сетчатое **ливедо**
6. Гемолитическая анемия
7. **Тромбоцитопения**
8. Высокий уровень в крови **антифосфолипидных** антител **IgG** или **IgM** (> 5 стандартных отклонений от нормы)

Диагноз *определенного* антифосфолипидного синдрома ставится при наличии двух или более клинических проявлений в сочетании с высоким титром АФЛ; *вероятный* антифосфолипидный синдром подразумевается при наличии двух клинических признаков и умеренного титра АФЛ или при наличии одного клинического проявления и высокого титра АФЛ (обычно определяют антитела к **кардиолипину**).

Примечания:

1. Необходимо не менее, чем двукратное исследование антифосфолипидных антител.
2. Для АФС характерно стойкое увеличение титров АФЛ, на фоне различных **инфекционно-воспалительных** процессов возможно еще большее повышение уровня АФЛ.
3. У некоторых больных с несомненными классическими проявлениями АФС могут не определяться антитела к **кардиолипину**, но выявляется **волчаночный** антикоагулянт.

Диагностические критерии вторичного АФС у больных СКВ (Alarcon-Segovia и соавт., 1992) изложены в табл. 19.

Табл. 19. Диагностические критерии вторичного антифосфолипидного синдрома у больных СКВ (Alarcon-Segovia et al., 1992)

Критерии (клинические проявления)	Диагноз
1. Привычное невынашивание беременности (≥ 2 случаев потери плода)	1. Определенный АФС ≥ 2 клинических проявлений + $aKA > 5СД$
2. Рецидивирующие венозные тромбозы	2. Вероятный АФС
3. Рецидивирующие артериальные тромбозы	· 1 клиническое проявление + $aKA > 5СД$ или
4. Хронические язвы голеней	· 2 клинических проявления + $aKA < 5СД$, но $> 3СД$
5. Сетчатое ливедо	3. Сомнительный АФС
6. Гемолитическая анемия (Кумбс-положительная)	· нет клинических проявлений, имеется $aKA > 5СД$
7. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100\ 000$ в $1\ мм^3$)	· 1 клиническое проявление + $aKA < 5СД$, но $> 3СД$
8. Легочная гипертензия	
9. Поперечный миелит	
10. Наличие антикардиолипиновых антител (aKA) > 5 стандартных девиаций (СД)	

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные **васкулиты** (СВ) — группа заболеваний, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов с воспалением и некрозом сосудистой стенки, что приводит к **ишемическим** изменениям органов и тканей.

Классификация

В основу современной классификации СВ положено их разделение по калибру пораженных сосудов, а также подразделение на первичные и вторичные.

1. Первичные васкулиты (**нозологически** самостоятельные системные васкулиты)

А. Поражающие крупные артерии

I. **Гигантоклеточный** артериит (болезнь **Хортона**) и ревматическая **полимиалгия**

II. Неспецифический **аортоартериит** (болезнь **Такаясу**)

III. Изолированный **ангиит ЦНС**

В. Поражающие средние артерии

I. Классический узелковый **периартериит**

II. Болезнь **Кавасаки** (**слизисто-кожно-железистый** синдром)

С. Поражающие мелкие и средние артерии

I. **Гранулематоз Вегенера**

II. Аллергический (**эозинофильный**) **гранулематозный** ангиит (синдром **Чарга-Стросса**)

III. Микроскопический полиартериит

Д. Поражающий мелкие сосуды

I. Геморрагический **васкулит** (пурпура **Шенлейна-Геноха**)

II. **Эссенциальный** **криоглобулинемический** васкулит

III. Кожный **лейкоцитокластический** васкулит

2. Вторичные васкулиты

А. При инфекциях

I. Бактериальной (инфекционный эндокардит, сепсис)

II. Вирусной (хронический активный гепатит)

III. При **риккетсиозах**

В. При паразитарных заболеваниях

С. При лекарственной (сывороточной) болезни

Д. При злокачественных опухолях (**волосатоклеточном** лейкозе, лимфомах, солидных опухолях)

Е. При диффузных болезнях соединительной ткани и РА

Ф. При профессиональных болезнях (**бериллиоз**, силикоз, интоксикация мышьяком)

Под *первичным васкулитом* подразумевают генерализованное поражение сосудов иммунного генеза как самостоятельное заболевание.

Вторичные васкулиты развиваются как реакция на инфекцию, инвазию гельминтами, при воздействии химических факторов, радиации, при опухолях. К вторичным относятся также васкулиты, возникающие при других системных заболеваниях (**ДБСТ**, хронический активный гепатит и др.).

Этиология

Этиология большинства первичных системных **васкулитов** неизвестна. Предполагается роль следующих этиологических факторов:

1. Вирусная инфекция (вирусы гепатита В и С, **парвовирус В₁₉**, **цитомегаловирус**, ВИЧ, вирус **Эпштейна-Барра** и др.)
2. Бактериальная инфекция (стрептококки, **иерсинии**, **хламидии**, сальмонеллы и др. бактерии). Наиболее частой формой васкулитов, связанных с инфекцией, является **васкулит** мелких сосудов кожи, а также геморрагический васкулит, васкулит артерий мелкого и среднего калибра. Особенно много данных имеется о роли вирусов гепатита В и С в развитии узелкового **периаarterиита**.
3. Гиперчувствительность к разнообразным лекарственным препаратам (антибиотикам, антитуберкулезным, антивирусным и др.). Гиперчувствительность к лекарственным средствам может спровоцировать развитие **некротизирующего васкулита**.
4. Гиперчувствительность к компонентам табака вызывает развитие **облитерирующего тромбангиита**.
5. Генетические факторы играют **большую** роль в развитии системных васкулитов. **Иммуногенетическими** маркерами СВ являются определенные антигены **HLA-системы** (см. главы, посвященные отдельным нозологическим формам СВ). Убедительно доказана роль генетических факторов в развитии **гигантоклеточного** артериита (связь с **HLA DR₄**), болезни **Такаясу** (связь с **HLA Bw₅₂, Dw₁₂, DR₂ и DQw₁**).

Патогенез

Основой патогенеза системных васкулитов являются иммунные механизмы. В зависимости от характера иммунопатологического процесса, первичные СВ подразделяются на три группы (Н. П. **Шилкина**, Е. Л. Насонов, **А. А.** Баранов, 1997).

1. Васкулиты, связанные с иммунными комплексами:
 - 1.1. Геморрагический васкулит.
 - 1.2. Васкулиты при СКВ и **РА**.
 - 1.3. Болезнь **Бехчета**.
 - 1.4. **Криоглобулинемический** васкулит.

1. **Васкулиты**, связанные с **органоспецифическими** антителами.
 - 2.1. Болезнь Кавасаки (с продукцией антител к эндотелию).
3. Васкулиты связанные с **антинейтрофильными цитоплазматическими** антителами.
 - 3.1. **Гранулематоз Вегенера**.
 - 3.2. Микроскопический полиартериит.
 - 3.3. Аллергический (**эозинофильный**) **гранулематозный ангиит** (синдром **Чарга-Стросса**).
 - 3.4. Классический узелковый полиартериит.

Основные патогенетические факторы системных **васкулитов** следующие:

1. *Образование под влиянием этиологического фактора циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (антиген-антитело) с фиксацией их в стенке сосуда.* При реакции антиген-антитело происходит активация комплемента, который путем хемотаксиса действует на полиморфно-ядерные лейкоциты. Они выделяют **лизосомальные** ферменты, которые повреждают сосудистую стенку, при этом повышается ее проницаемость. Таким образом, повреждающее действие иммунных комплексов связано с системой комплемента и фагоцитозом. Иммунное воспаление сосуда часто сопровождается его тромбозом.
2. *Развитие гиперчувствительности замедленного типа связано с участием **цитотоксических Т-лимфоцитов**.* Этот механизм имеет большое значение в развитии **гранулематоза Вегенера**. В результате взаимодействия с антителом сенсибилизированные **Т-лимфоциты** выделяют **лимфокины**, которые угнетают миграцию макрофагов и концентрируют их в месте скопления антигенов. Макрофаги активируются (об этом свидетельствует увеличение концентрации **неоптерина-маркера γ -интерферон-зависимой активации макрофагов**), выделяют лизосомальные ферменты, повреждают сосудистую стенку. Указанные механизмы способствуют развитию гранулемы.
3. *Появление **антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА)**.* АНЦА — это гетерогенная популяция **аутоантител**, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы **нейтрофилов**, в первую очередь с **протеиназой-3, миелопероксидазой, реже — лактоферином, катепсином G** и другими антигенами. АНЦА имеют большое патогенетическое значение при **гранулематозе Вегенера** (антиген **протеиназа-3**), микроскопическом полиартериите (антиген **миелопероксидаза**), аллергическом (**эозинофильном**) **гранулематозном ангиите** (антиген миелопероксидаза). При системных **васкулитах** происходит экспрессия на мембране **нейтрофилов** цитоплазматических ферментов, которые становятся доступными для взаимодействия с **АНЦА**.
Это приводит к активации нейтрофилов, продукции ими

активных кислородных радикалов и **лизосомальных** ферментов. Все это повреждает сосудистую стенку, индуцирует лизис клеток эндотелия. Кроме того, АНЦА взаимодействуют непосредственно с **эндотелиальными** клетками, которые также содержат **протеиназу-3**, как и **нейтрофилы**. При активации эндотелия **цитокинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли, γ -интерфероном)** на его мембране **экспрессируется протеиназа-3**, с ней связываются АНЦА.

В результате эндотелий **повреждается**, на его поверхности появляются молекулы адгезии (**Е-селектин, молекула адгезии-1**), которые вызывают прилипание **нейтрофилов** и лимфоцитов к эндотелию и способствуют проникновению их в ткани.

4. **Появление антиэндотелиальных антител.** При системных васкулитах часто продуцируются **антиэндотелиальные** антитела, которые повреждают клетки эндотелия. Особенно важен этот **механизм** в развитии болезни Кавасаки, **гранулематоза Вегенера**. Мишенями для антиэндотелиальных антител служат 2 белковых антигена: протеиназа-3 и β_2 -гликопротеин (Piette Youinou и соавт., 1995). Такие **цитокины**, как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1- α/β , интерферон- γ увеличивают экспрессию **протеиназы-3** в **эндотелиальных** клетках. Анти-эндотелиальные антитела вызывают повреждение эндотелиальных клеток путем **антителозависимой цитотоксичности**.
5. **Появление антител к фосфолипидам.** Антифосфолипидные антитела часто обнаруживаются при СВ. Они перекрестно реагируют с эндотелиальными белками (**тромбомодулином** и белками С и S), что способствует повышению коагулирующих свойств крови.
6. **Продукция эндотелием и тромбоцитами противовоспалительных цитокинов.** Эндотелиальные клетки вырабатывают **интерлейкин-8** (он активизирует нейтрофилы, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов, обладает **хемотаксической** активностью); **эндотелин** (вызывает **вазоконстрикцию**, повышает агрегацию тромбоцитов, способствует сосудистой окклюзии); **интерлейкин-1** (участвует в иммунном воспалении). Эти цитокины поддерживают иммунное воспаление сосудистой стенки. Этому процессу способствуют и тромбоциты, синтезируя различные медиаторы воспаления, которые обладают **вазоспастическими, тромбогенными, протеолитическими** свойствами, активируют комплемент, в конечном итоге усиливая **иммуновоспалительный** процесс в сосудистой стенке.

УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ

Узелковый **периартериит** (полиартериит) (УП) — системный **некротизирующий васкулит** с преимущественным поражением артерий мышечного типа среднего и мелкого калибра и вторичными изменениями органов и систем.

Более **правильно** называть заболевание **панартериитом** в связи с вовлечением в патологический процесс всех слоев сосудистой стенки. Гистологически отмечаются воспалительная клеточная инфильтрация и фибринозный некроз **адвентиции**, меди и эндотелия (Я. А. Сигидин, 1994). В активной стадии болезни в составе клеточного инфильтрата преобладают **нейтрофилы**, в дальнейшем появляются **мононуклеарные** клетки (моноциты, лимфоциты), небольшое количество **эозинофилов**. После окончания воспалительного процесса в стенке сосуда развивается фиброз с разрушением внутренней эластической мембраны.

Поражение стенки сосудов приводит также к формированию тромбов, образованию аневризм, частым инфарктам органов. **Периваскулярные** узелки, от которых произошло название заболевания узелковый периартериит, наблюдаются редко.

Этиология и патогенез

Этиология окончательно не выяснена. Обсуждается вирусная природа **болезни**, в частности, роль вируса гепатита В (в крови больных обнаруживаются **HBSAg** и антитела к нему в составе ЦИК).

Предрасполагающие факторы — перенесенные инфекции, интоксикации, введение вакцин, сывороток, прием лекарств, переохлаждение, инсоляция.

Патогенез сводится к **гиперергической** реакции организма в ответ на этиологические факторы, аутоиммунной реакции антиген-антитело (в том числе к сосудистой стенке), формированию иммунных комплексов, отложению их в сосудистой стенке и развитию в ней иммунного воспаления.

Иммунные комплексы активируют комплемент, вследствие чего происходит непосредственное повреждение сосудов и образование **хемотаксических** веществ, которые привлекают в очаг поражения нейтрофилы.

Они фагоцитируют иммунные комплексы, при этом в большом количестве выделяются **лизосомальные протеолитические** ферменты, которые повреждают структуры сосудистой стенки. Развитию патологических процессов в стенке сосуда способствуют также и то обстоятельство, что **эндотелиальные** клетки имеют рецепторы для **Fc-фрагмента IgG** и первой фракции комплемента **C1q**, что значительно облегчает взаимодействие иммунных комплексов с сосудистой стенкой. Важным патогенетическим моментом являет-

ся также способность нейтрофилов прилипать к эндотелию и выделять в присутствии комплемента активированные кислородные радикалы, усугубляющие повреждение сосуда. Кроме того, усиливается выделение эндотелием факторов, способствующих свертыванию крови и **тромбообразованию** в воспаленном сосуде.

Клиническая картина

1. Болеют преимущественно *мужчины* в возрасте 30-60 лет.
2. *Лихорадка* различного типа, **длительная**, не поддающаяся влиянию антибиотиков.
3. *Общий синдром*: похудание, слабость, адинамия.
4. *Изменения кожи*: бледность, своеобразная **мраморность** конечностей и туловища; сетчатое ливедо; кожные сыпи — **эритематозные**, пятнисто-папулезные, геморрагические, **уртикарные**, реже — некротические изъязвления с последующей пигментацией; у 20% больных пальпируются небольшие болезненные узелки (аневризмы сосудов или гранулемы) в коже или подкожной клетчатке по ходу сосудисто-нервных стволов голей, предплечий, бедер.
5. *Мышечно-суставный синдром*: интенсивные боли в мышцах (особенно часто в икроножных), слабость и атрофия мышц, болезненность при пальпации; **полиартралгии**, реже — мигрирующие, недеформирующие полиартриты с преимущественным поражением одного или нескольких крупных суставов (коленных, голеностопных, плечевых, локтевых).
6. *Кардиоваскулярный синдром*: **коронариты** с развитием стенокардии или инфаркта миокарда; возможны «немые инфаркты» без характерных клинических признаков, лишь с ЭКГ-симптоматикой; могут развиваться миокардиты, **кардиосклерозы**, различные нарушения ритма, блокады, у 10% больных — недостаточность митрального клапана. Характернейший симптом — артериальная **гипертензия**.
7. *Поражение почек* в виде сосудистой **нефропатии** (у 70-97% больных): **протеинурия**, микрогематурия (реже макрогематурия), **цилиндрурия**, быстрое развитие почечной недостаточности, возможно развитие инфаркта почки вследствие тромбоза почечной артерии (сильная боль в пояснице, гематурия, пальпируется почка, повышается температура тела). **Допплеровское** ультразвуковое исследование выявляет изменение почечных сосудов у 60% больных, причем у половины из них обнаруживается **стенозирование**. В редких случаях обнаруживается разрыв аневризмы почечных сосудов с образованием околопочечных гематом.
8. *Поражение легких* в виде легочного **васкулита** или **интерстициальной** пневмонии: кашель, одышка, боли в груди, кровохарканье, усиление и деформация легочного рисунка, разнообразные дыхательные шумы и хрипы; инфаркты легких.

9. Поражение **желудочнокишечного** тракта: выраженные боли в **различных** отделах живота, нередко напряжение передней брюшной стенки, отрыжка, тошнота, **рвота**, частый жидкий стул с примесью крови и слизи, возможны значительные **желудочнокишечные** кровотечения, развитие **панкреонекроза**, перфорации язв кишечника, желтухи (поражение печени).
10. Поражение **нервной системы**: асимметричные моно- и полиневриты (жгучие боли в конечностях, нарушение чувствительности, парезы), инсульты, **менингоэнцефалиты**, **эпилептиформные** припадки.
11. Поражение **глаз**: злокачественная ретинопатия, **аневризматические** расширения или утолщения по ходу сосудов глазного дна.
12. У части больных развивается **поражение периферических артерий конечностей**, что приводит к ишемии пальцев вплоть до их гангрены. Возможны разрывы аневризм артерий ног, воспаление поверхностных ветвей височной артерии.
13. Поражение **эндокринной системы**: поражение яичек (**орхит**, **эпидидимит**) наблюдается у 80% больных и чаще бывает на фоне инфицирования вирусом гепатита В; нарушение функции щитовидной железы и надпочечников.
14. Особенности **клинического течения УП** на фоне инфицирования вирусом гепатита В: более часто наблюдаются поражения яичек, почек и артериальная **гипертензия**. При инфицировании вирусом гепатита С чаще отмечаются поражение кожи и печени и снижение уровня комплемента в крови.

Клинические варианты (Е. Н. Семенкова, 1988)

Первые симптомы **классического УП** — лихорадка, боль в мышцах и суставах, кожные высыпания, похудание. Основные клинические синдромы этой формы: поражение почек (изолированный мочево́й синдром, мочево́й синдром с нестойкой артериальной **гипертензией**, стойкая артериальная гипертензия, злокачественная артериальная гипертензия, **нефротический** синдром при тромбозе почечной вены); абдоминальный синдром (сосудистые язвы, ишемия, тромбоз артериальных стволов); поражение периферической нервной системы (невриты, **миалгии**, **гипертензии**, двигательные нарушения, атрофия мышц, кистей и стоп); поражение сердца (**коронарит**, мелкоочаговый инфаркт миокарда, прогрессирующая сердечная недостаточность, аритмии); поражение легких (**васкулит**, прогрессирующий фиброз, инфаркт легкого, плеврит); поражение **ЦНС** (психические расстройства, **эпилеприпадки**, **гемипарез**).

Кожно-тромбангитический вариант УП проявляется узелками, **livedo reticularis**, геморрагической пурпурой. Кожные или подкожные **узелки** располагаются по ходу сосудистого пучка на конечностях. **Висцериты** могут **отсутствовать**. Иногда узелки сочетаются с

livedo, **склонностью** к развитию некрозов и язв. Характерны лихорадка, **миалгии**, слабость, потливость, похудание.

Под **моноорганным УП** подразумевают изменения сосудов, типичные для УП, установленные при **патогистологическом** исследовании удаленного при операции или биопсии органа.

Выделяют следующие **варианты течения УП**: благоприятное (доброкачественное), медленно прогрессирующее, рецидивирующее, быстро прогрессирующее и острое, или молниеносное.

Доброкачественное течение наблюдается у больных кожным УП без **висцеритов**. Возможны рецидивы кожного **васкулита** с ремиссиями до **3-5 лет**. Больные соматически и социально сохранны.

Медленно прогрессирующее течение УП наблюдается у половины больных **тромбангитическим** вариантом УП. У них в течение ряда лет превалируют остаточные явления периферических невритов и нарушения кровообращения в конечностях. При неосложненном течении длительность болезни составляет до 10 лет и более.

Рецидивирующее течение сопровождается обострениями при отмене **глюкокортикоидов** и **цитостатиков** или снижении их дозы, при **интеркуррентной** инфекции, лекарственной аллергии, охлаждении. Возникновение новых органных поражений ухудшает прогноз.

Быстро прогрессирующее течение наблюдается при тяжелом поражении почек со злокачественной артериальной **гипертензией**. Прогноз УП определяется сосудистыми осложнениями.

Острые, или молниеносные, формы с продолжительностью жизни 5-12 мес наблюдаются относительно редко. Причиной смерти являются поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности, тяжелая артериальная **гипертензия**, церебральные расстройства, сердечная недостаточность, перфорация язв и тромбоз **мезентериальных** артерий.

Классификация

Классификация узелкового **периартериита** (Е. Н. Семенова, 1988):

1. Клинические варианты:
 - 1.1. Классический (**почечно-висцеральный** или почечно-полиневритический).
 - 1.2. Астматический.
 - 1.3. **Кожно-тромбангитический**.
 - 1.4. Моноорганный.
2. Течение:
 - 2.1. Благоприятное (доброкачественное).
 - 2.2. Медленно прогрессирующее (без артериальной **гипертензии** и с артериальной гипертензией).
 - 2.3. Рецидивирующее.
 - 2.4. Быстро прогрессирующее.

2.5. Острое или молниеносное.

3. Фаза болезни:

- 3.1. Активная.
- 3.2. Неактивная.
- 3.3. Склеротическая.

4. Осложнения:

- 4.1. Инфаркты различных органов и их склероз.
- 4.2. Геморрагии (разрыв аневризмы).
- 4.3. Прободение язв.
- 4.4. Гангрена кишечника.
- 4.5. Развитие уремии.
- 4.6. Нарушение мозгового кровообращения.
- 4.7. Энцефаломиелит.

Примечание: в настоящее время астматический вариант считается характерным для синдрома **Чарга-Стросса**.

Диагностические критерии

Диагностические критерии (Е. Н. Семенкова, 1988)

«Большие» критерии:

1. Поражение почек.
2. **Коронарит.**
3. Абдоминальный синдром.
4. Полиневрит.
5. Бронхиальная астма с **эозинофилией**.

«Малые» критерии:

1. Лихорадка.
2. Снижение массы тела.
3. **Миалгический** синдром.

Примечание: в настоящее время бронхиальная астма считается характерной не для **УП**, а для синдрома Чарга-Стросса.

Диагноз достоверен при наличии трех больших и двух малых критериев.

В настоящее время предпочтение отдается диагностическим критериям **Lightfoot**, (1990, *цит.:* Н. П. Шилкина и соавт., 1997) (табл. 20).

Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз узелкового **периартериита**.

Лабораторные данные

1. ОАК: **нейтрофильный** лейкоцитоз со сдвигом влево, **гипертромбоцитоз**, признаки умеренной анемии, увеличение СОЭ.

2. ОА мочи: **протеинурия**, микрогематурия, **цилиндрурия**.
3. БАК: повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов, **серомукоида**, фибрина, **сиаловых** кислот, СРП.
4. Биопсия **кожно-мышечного** лоскута: **воспалительно-инфильтративные** и **некробиотические** изменения в сосудах.
5. Наличие в крови HBSAg или антител к нему.

Табл. 20. Диагностические критерии УП (Lightfoot, 1990)

Критерий	Определение
Похудание больше 4 кг	Потеря массы тела 4 кг и более с начала заболевания, не связанная с особенностями питания
Сетчатое ливедо	Ветвистое изменение рисунка кожи на конечностях и туловище
Болезненность в яичках	Ощущение болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой
Миалгии , слабость или болезненность в мышцах ног	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость и болезненность в мышцах нижних конечностей
Мононеврит или полинейропатия	Развитие соответствующих неврологических проявлений
Диастолическое АД больше 90 мм рт. ст.	Повышение артериального давления
Повышение уровня мочевины или креатинина в крови	Содержание мочевины больше 14,4 ммоль/л (40 мг%) или креатинина больше 133 мкмоль/л (1,5 мг%), не связанные с дегидратацией или обструкцией мочевыводящих путей
Вирус гепатита В	Наличие HBSAg или антител к нему в сыворотке крови
Артериографические изменения	Аневризмы или окклюзии висцеральных артерий при артериографии , не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями
Биопсия мелких и средних артерий	Гранулоцитарная и моноклеарно-клеточная инфильтрация стенки сосуда при морфологическом исследовании

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок и белковые фракции, серомукоид, фибрин, **сиаловые** кислоты, СРП, **креатинин**, мочевина, билирубин, **трансаминазы**, **альдолаза**, щелочная **фосфатаза**.
3. ЭКГ.
4. Неврологическое исследование.
5. Исследование глазного дна.
6. Биопсия кожно-мышечного лоскута.
7. Исследование крови на маркеры вируса гепатита В или С.

Примеры формулировки диагноза

1. Узелковый **периартериит**, почечно-полиневритический вариант,

- рецидивирующее течение, активная фаза; **полинейромиозит, полиартралгия, нефропатия**, артериальная **гипертензия** II ст.
2. Узелковый **периартериит, кожно-тромбангитический** вариант, медленно прогрессирующее течение, активная фаза; подкожные узелки, геморрагическая пурпура, **миалгия**.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ АНГИИТ (СИНДРОМ ЧАРГА-СТРОССА)

Синдром **Чарга-Стросса** — аллергический **эозинофильный гранулематозный некротизирующий васкулит**, поражающий мелкие и средние сосуды, сочетающийся с воспалением дыхательных путей, бронхиальной астмой и **эозинофилией**.

Описан **Чаргом** и **Строссом** в 1951 г. Раньше этот синдром описывался как астматический вариант узелкового **периартериита**. В настоящее время его выделили в самостоятельную нозологическую форму.

Этиология и патогенез (см. общие вопросы этиологии системных **васкулитов**). В развитии этого заболевания большую роль играют **антинейтрофильные цитоплазматические** антитела.

Наиболее часто заболевание развивается в возрасте 30–40 лет, несколько чаще у мужчин.

Клиническая картина

1. *Поражение легких и верхних дыхательных путей.* Основным клиническим проявлением является бронхиальная астма, нехарактерная для других системных васкулитов. Возможно присоединение инфекции в **бронхопульмональной** системе, что ведет к развитию **инфекционно-аллергической** бронхиальной астмы. В ранних стадиях часто обнаруживаются **эозинофильные** инфильтраты в легких. Возможно развитие плеврита с большим количеством **эозинофилов** в плевральной жидкости. Кроме того, наблюдаются аллергический ринит, полипоз носа, часто обостряющийся синусит.
2. *Поражение желудочнокишечного тракта* проявляется **эозинофильным** гастроэнтеритом, **васкулитом** кишечника. Указанная патология приводит к появлению болей в животе, диарее, кровотечениям. В тяжелых случаях возможны перфорация кишечника, перитонит, кишечная непроходимость.
3. *Поражение кожи* проявляется узелками, геморрагической пурпурой, **эритематозными** пятнами, крапивницей.
4. *Поражение нервной системы* характеризуется периферическим полиневритом, поражением черепно-мозговых нервов, мононевритами различных нервов. Возможно поражение ЦНС

- с развитием судорог, инсультов (геморрагических, ишемических) и даже комы.
5. Поражение почек менее характерно и протекает легче, чем при других **некротизирующих васкулитах**.
 6. Поражение *сердечно-сосудистой системы* проявляется перикардитом, **эозинофильным** эндокардитом, артериальной **гипертензией**, редко бывает инфаркт миокарда.
 7. Поражение **опорно-двигательного аппарата** достаточно характерно, наблюдаются **артралгии**, полиартрит с вовлечением крупных и мелких суставов, **миалгии** и миозит.

Течение заболевания

Выделяют три периода течения:

- продромальный период (может продолжаться до 10 лет); характеризуется аллергическим ринитом, **полинозом**, бронхиальной астмой;
- второй период; основные проявления: периферическая и тканевая **эозинофилия**, **эозинофильная** пневмония, **эозинофильный** гастрит;
- третий период; характеризуется преобладанием клиники системного **васкулита**.

Диагностические критерии

(см. табл. 21)

Табл. 21. Диагностические критерии синдрома **Чарга-Стросса** (Masi, 1990, цит.: Шилкина Н. П. и соавт., 1997)

Критерии	Определение
Бронхиальная астма	Признаки экспираторного удушья и свистящие хрипы на выдохе
Эозинофилия	В лейкоцитарной формуле количество эозинофилов больше 10%
Аллергия в анамнезе	Сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная аллергия) за исключением лекарственной
Нейропатия	Мононейропатия , множественная полинейропатия , полинейропатия по типу чулок, перчаток
Легочные инфильтраты	Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
Поражение придаточных пазух носа	Боли в области придаточных пазух носа , рентгенологические признаки синусита
Внесосудистая эозинофилия	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии)

Наличие у больного любых 4 и более критериев позволяет поставить диагноз синдрома **Чарга-Стросса**.

Лабораторные данные

1. ОАК: умеренная анемия, лейкоцитоз, **эозинофилия** (характерный **симптом!**), увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания **γ -глобулинов**, **серомукоида**, **гаптоглобина**.
3. ИИ: увеличение уровня ЦИК и концентрации **IgE**, выявление **РФ**, **антинейтрофильных** цитоплазматических, **перинуклеарных** антител.
4. Биопсия **кожно-мышечного** лоскута: эозинофилия во внесосудистом пространстве.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок и белковые фракции, содержание **креатинина**, мочевины, серомукоида, фибрина, гаптоглобина.
3. Иммунологическое исследование крови: содержание Т- и **В-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-супрессоров**, ЦИК, иммуно-**глобулинов**, антинейтрофильных цитоплазматических антител.
4. Рентгенография легких, придаточных пазух носа.
5. ФГДС с исследованием **биоптатов** слизистой оболочки желудка.
6. Консультация аллерголога и невропатолога.
7. **Пикфлоуметрия** (исследование объемной скорости выдоха).

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ (БОЛЕЗНЬ ВИНИВАРТЕРА-БЮРГЕРА)

Облитерирующий тромбангиит — хроническое воспалительное заболевание артерий среднего и мелкого калибра, вен и нервных стволов с преимущественным вовлечением **дистальных** и последующим распространением патологического процесса на проксимальные отделы сосудов верхних и нижних конечностей.

Заболевают преимущественно молодые мужчины в возрасте около 30 лет, как правило, длительно курящие.

Этиология и патогенез — см. этиологию и патогенез системных васкулитов.

Клиническая картина

1. *Поражение артерий конечностей.* Ведущими клиническими проявлениями являются симптомы поражения артерий нижних конечностей:

- боли в ногах (в пораженных отделах, чаще в области различных отделов стопы) интенсивные, усиливающиеся в покое и ночью;
- ощущение жжения в области подошв, особенно при ходьбе;
- зябкость и онемение пальцев стоп;
- болезненные язвы и некрозы **дистальных** отделов пальцев стоп, особенно в околоногтевой зоне и под ногтями с гиперемией, отеки пальцев; в развернутой стадии болезни — гангрена;
- стойкий цианоз дистальных фаланг одного или нескольких **пальцев** стопы, предшествующий появлению некроза кожи;
- пульсация артерий нижних конечностей сохранена, синдром перемежающейся хромоты наблюдается редко (в связи с преимущественным поражением проксимальных отделов артерий).

Поражение артерий верхних конечностей бывает у 50-80% больных. Достаточно часто в патологический процесс вовлекаются сосуды 3 и даже 4 конечностей.

2. Поражение коронарных артерий — наиболее частое осложнение заболевания, проявляется симптомами стенокардии или инфаркта миокарда. Возможно внезапное развитие инфаркта миокарда без предшествующей стенокардии.
3. Поражение **мезентериальных** артерий наблюдается редко, проявляется сильными болями в животе, **желудочнокишечными** кровотечениями, язвами и некрозами стенки кишечника.
4. Поражение сосудов ЦНС проявляется нарушениями мозгового кровообращения, **ишемическим** невритом зрительных нервов.
5. Тромбоз почечной артерии — проявляется инфарктом почки (сильные боли в области почки, повышение температуры тела, гематурия, повышение артериального давления, очаг инфаркта виден при УЗИ почек).
6. Поражение **вен** характеризуется мигрирующими поверхностными флебитами, преимущественно нижних конечностей, часто наблюдается одновременное формирование тромба (тромбофлебит).

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания **серомукоида**, фибрина, **сигловых** кислот, **гаптоглобина**, **γ-глобулинов**.
3. ИИ: выявляются антигены **HLA A9, B5, DR4**.
4. Исследование радиоизотопным методом **выявляет** нарушение микроциркуляции, преимущественно в области нижних конечностей.
5. **Коагулограмма** — выявляет **повышение** свертываемости крови и агрегации тромбоцитов.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: содержание общего белка и белковых фракций, мочевины, **креатинина, серомукоида, фибрина, гаптоглобина**.
3. ИИ: определение количества и функциональной активности В и Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-супрессоров, **иммуноглобулинов, ЦИК, HLA-антигенов**.
4. **Коагулограмма** и определение агрегации **тромбоцитов**.
5. **Реовазография** нижних конечностей.
6. Исследование микроциркуляции с помощью **радиоизотопных** методов.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера — **гранулематозно-некротизирующий** системный **васкулит**, поражающий мелкие и **средние** сосуды (капилляры, **венулы, артериолы, артерии**), сочетающийся с вовлечением верхних дыхательных путей и развитием в них **язвенно-некротических** изменений. В стенке артерий и **периваскулярном** пространстве имеется **гранулематозное** воспаление.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез — см. главу «Системные **васкулиты**».

Иммуногенетическим маркером заболевания являются антигены **HLA B₇, B₈, DR₂, DQw₇**. Большую патогенетическую роль играют **антинейтрофильные цитоплазматические антитела**, реагирующие с **протеиназой-3** цитоплазмы **нейтрофилов**.

Болеют одинаково часто и мужчины и женщины в возрасте около 40 лет.

Клиническая картина

1. **Общие проявления** — лихорадка, слабость, снижение массы тела, **артралгии, миалгии**, реже артриты.
2. **Поражение верхних дыхательных путей** наблюдается у **90%** больных и проявляется упорным ринитом с **гнойно-геморрагическим** отделяемым, образованием язв слизистой оболочки носа, перфорацией носовой перегородки, седловидной деформацией носа. Поражаются также трахея, гортань, **уши**, придаточные пазухи носа. В этих органах также развиваются некротические изменения. Часто наблюдается язвенный стоматит.
3. **Поражение легких** развивается у **3/4 больных**, проявляется формированием инфильтратов, которые могут распадаться и образовывать полости. Больных беспокоит кашель, кровохарканье. Иногда наблюдается плеврит.

4. Поражение почек **заключается** в развитии **гломерулонефрита** и проявляется **протеинурией**, гематурией, нарушением функциональной способности почек. **Гломерулонефрит** может принимать злокачественное (быстро прогрессирующее) течение.
5. Поражение кожи проявляется геморрагическими высыпаниями с дальнейшим формированием некротических элементов.
6. Поражение глаз характеризуется развитием **эписклерита**, образованием орбитальной гранулемы с **экзофтальмом**, ишемией зрительного нерва и снижением зрения вплоть до слепоты.
7. Поражение нервной системы обычно проявляется асимметричной **полинейропатией**.

Поражение миокарда, коронарных артерий, **желудочнокишечного тракта**, **лимфаденопатия** малохарактерны.

Выделяют две формы — локализованную и **генерализованную**. При *локализованной форме* поражаются преимущественно верхние дыхательные пути: характерны затрудненное носовое дыхание, упорный насморк с неприятным запахом, скопление кровянистых корок в носу, носовые кровотечения, осиплость **голоса**, возможны **артралгии, миалгии**; перечисленные симптомы то затухают, то обостряются. При *генерализованной форме* имеют место лихорадка различной выраженности, ознобы и поты, **суставно-мышечные боли**, полиморфные сыпи и геморагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-кровянистой мокротой, картина пневмонии с наклонностью к **абсцедированию** и появлению плеврального выпота, нарастание **легочно-сердечной** недостаточности, симптомы поражения почек (**протеинурия**, гематурия, почечная недостаточность), анемия, **нейтрофильный** лейкоцитоз, увеличенная СОЭ.

Выделяют 4 стадии течения болезни.

I — **риногенный гранулематоз** (гнойно-некротический, язвенно-некротический **риносинусит**, **назофарингит**, ларингит, деструкция костной и хрящевой перегородки носа, глазницы);

II — легочная стадия — распространение процесса на легочную ткань;

III — генерализованное поражение — изменение дыхательных путей, легких, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (**афтозный** стоматит, глоссит, **диспептические** расстройства);

IV — терминальная стадия — почечная и **легочно-сердечная** недостаточность, приводящая к гибели больного в течение года от начала болезни.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: **нормохромная** анемия, **тромбоцитоз**, увеличение СОЭ; общий анализ мочи: микрогематурия, протеинурия.
2. БАК: увеличивается содержание **γ -глобулина**, появляется СРП, при поражении почек увеличивается содержание **креатинина**,

мочевины, повышается содержание **серомукоида**, фибрина, **гаптоглобина**.

3. ИИ: определяются антигены **HLA B₇**, Bg, DR2, **DQw₇**; нередко выявляются **РФ**, **АНФ**, снижено содержание комплемента; у 50-99% больных обнаруживаются **антинейтрофильные цитоплазматические** антитела (антитела к **протеиназе-3** цитоплазмы).
4. **Рентгенологическое** исследование легких: инфильтраты, часто с распадом и образованием полостей, редко — плеврит.
5. Биопсия пораженной слизистой оболочки носа или придаточных пазух, других патологически измененных тканей: сочетание признаков **некротизирующего васкулита** и **гранулематозного** воспаления.

Диагностические критерии

Диагностические критерии **гранулематоза Вегенера** представлены в табл. 22.

Табл. 22. Диагностические критерии гранулематоза Вегенера (*Leavitt, Fauci, Bloch и соавт., 1990*)

Критерий	Определение
1. Воспаление слизистой оболочки носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких	Узелки, инфильтраты или полости
3. Изменения мочи	Микрогематурия (больше 5 эритроцитов в поле зрения) или скопление эритроцитов в осадке мочи
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерий или периваскулярных и экстраваскулярных пространствах

Два критерия и более подтверждают диагноз гранулематоза Вегенера. Решающую роль в диагностике заболевания может играть биопсия. При отсутствии результатов биопсии к диагностическим критериям предлагается относить дополнительный признак — **кровохарканье**.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи. Анализ крови на содержание тромбоцитов.
2. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, мочевины, **креатинина**, гаптоглобина, серомукоида, фибрина.
3. ИИ: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, иммуноглобулинов, комплемента, **РФ**, **АНФ**, **антинейтрофильных цитоплазматических** антител, ЦИК, определение антигенов **HLA**.
4. Биопсия пораженной слизистой оболочки **носа**, придаточных пазух, других патологических измененных тканей.
5. Рентгенография легких.
6. Консультация **отоларинголога**, стоматолога, окулиста.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Микроскопический полиартериит — **некротизирующий васкулит** с минимальными иммунными отложениями, поражающий мелкие сосуды (**капилляры, вены, артериолы**), однако может наблюдаться некротизирующий артериит мелких и средних артерий. Заболевание описано **Davson** в 1948 г.

В настоящее время заболевание выделено в самостоятельную форму. При этом заболевании наблюдается поражение сосудов **микроциркуляторного** русла (некротизирующий **васкулит**). Наиболее выраженные изменения отмечаются в легких (некротизирующий **альвеолит с септальными капилляритами и нейтрофильной инфильтрацией**), почках (некротизирующий **гломерулонефрит**, часто сочетающийся с экстракапиллярной пролиферацией эпителиальных клеток и формированием **полулуний**), верхних дыхательных путей (аллергический ринит, рецидивирующий синусит, **полипоз** носа).

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Патогенетические факторы те же, что и при других системных **васкулитах** (см.).

Большая роль в патогенезе микроскопического **васкулита** принадлежит **антинейтрофильным цитоплазматическим** антителам, которые вызывают активацию **нейтрофилов** и обладают **антиэндотелиальной** активностью.

Клиническая картина

1. Микроскопический полиартериит развивается преимущественно в среднем возрасте, чаще у мужчин.
2. Общие симптомы: похудание, **слабость**, лихорадка, **миалгии**.
3. Поражение кожи: иногда наблюдаются язвы, некрозы, геморрагическая сыпь.
4. Поражение верхних дыхательных путей: атрофия слизистой оболочки носа, некротический ринит, однако в отличие от **гранулематоза Вегенера** эти изменения **обратимы**, не приводят к деструкции и деформации носа, в **биоптатах** слизистой оболочки носа отсутствуют гранулемы. Возможны изменения среднего уха и придаточных пазух носа.
5. Поражение почек: гематурия, **протеинурия** или **нефротический синдром**. Характерной особенностью **гломерулонефрита** при этом заболевании является прогрессирующее развитие почечной недостаточности, но при этом отсутствует артериальная **гипертензия**.
6. Поражение легких проявляется **кашлем, кровохарканьем, болями в грудной клетке**, иногда легочным **кровотечением**,

легочными **инфильтратами** при **рентгенографии** легких, реже — признаками **альвеолита**.

Лабораторные исследования

1. ОАК: **гипохромная** анемия, **нейтрофильный** лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. ИИ: в крови обнаруживаются **антинейтрофильные цитоплазматические** антитела, реагирующие с **миелопероксидазой**; в 30% случаев выявляется ревматоидный фактор; в редких случаях — **антинуклеарный** фактор и снижение уровня комплемента.
3. БАК: увеличение содержания **γ-глобулинов**, **серомукоида**, фибрина, **сиаловых** кислот, **гаптоглобина**.
4. Определяется антиген **HLA DQw7**.

Дифференциальный диагноз

Микроскопический полиартериит в первую очередь необходимо дифференцировать с узелковым **периартериитом** и **гранулематозом Вегенера**.

Для **узелкового периартериита**, в отличие от микроскопического полиартериита, более характерно поражение суставов, значительно чаще наблюдается поражение нервной системы, **тромбоэмболический** синдром и инфаркты внутренних органов. Для **микроскопического полиартериита** характерно обнаружение **антинейтрофильных цитоплазматических** антител, а также выраженная почечная недостаточность вследствие быстро прогрессирующего **гломерулонефрита**. В **биоптате кожно-мышечного** лоскута при **микроскопическом полиартериите** наблюдается преимущественное поражение мелких сосудов (**артериол**, **капилляров**, **венул**), а при **узелковом периартериите** — средних и мелких артерий. Наличие при ангиографии микроаневризм и стенозов более характерно для узелкового периартериита.

Для **гранулематоза Вегенера** в отличие от микроскопического полиартериита более характерно поражение верхних дыхательных путей с некрозами слизистой оболочки носа, трахеи, развитие язвенного стоматита. Для микроскопического полиартериита характерно более тяжелое поражение почек с быстрым нарушением их функции.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, проба по **Зимницкому**.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, мочевины, **креатинин**, **гаптоглобин**, **серомукоид**, фибрин, **сиаловые** кислоты.
3. ИИ крови: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, иммуноглобулинов, определение в крови РФ, АНФ, **антинейтрофильных** цитоплазматических антител.

4. **Определение** типа **HLA**.
5. Биопсия **кожно-мышечного** лоскута.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ)

Неспецифический **аортоартериит** — **гранулематозное** воспаление аорты и ее основных ветвей с развитием их окклюзии и отсутствием пульса на одной или обеих руках.

Болеют преимущественно женщины в возрасте до 40-50 лет. Заболевание описано **Tokayasu** в 1908 г. Заболеваемость составляет 1.2-3.6 случаев на 1,000,000 населения.

Различают 4 анатомических типа болезни:

I тип — изолированное поражение дуги аорты и отходящих от нее артерий, обычно при этом отмечается сочетание патологии левой подключичной и левой общей сонной артерий;

II тип — изолированное поражение грудного или брюшного отдела аорты и ее ветвей;

III тип — **сочетанное** поражение дуги аорты и ее ветвей с изменениями в грудном или брюшном отделах аорты;

IV тип — вовлекается легочная артерия, ее ветви, при этом возможно сочетание с I, II или III вариантом.

При болезни **Такаясу гранулематозный** воспалительный процесс начинается в **адвентиции** и наружных слоях **медии**, при микроскопическом исследовании гранулем обнаруживаются скопления **лимфоцитов**, плазматических, ретикулярных клеток. В дальнейшем наблюдается фиброз гранулем, склерозирование и надрывы **медии**, пролиферация эндотелия. Просвет сосуда суживается, создаются условия для развития тромба.

Этиология и патогенез — см. гл. «Системные васкулиты».

Иммуногенетическими маркерами являются антигены **HLAA₁₀**, **BS**, **Bw₅₂**, **DR₂**. В развитии патологии артерий при данном заболевании принимают участие **T-лимфоциты**.

Клиническая картина

1. *Общие проявления* — слабость, похудание, повышение температуры тела, сонливость (в связи с ишемией головного мозга), **артралгии**, **миалгии**.
2. *Поражение артерий, **кровоснабжающих** верхние конечности* — развивается синдром ишемии верхних конечностей (слабость; боли в руках; чувство онемения, нарастающее при физической нагрузке — синдром «перемежающейся хромоты» верхних конечностей); отсутствие пульса на лучевой, плечевой, подключичной артериях одной или обеих рук, холодные кисти. Иногда появляются боли в области левой половины грудной клетки, левого плеча, шеи. Характерны выраженная разница

АД на больной и здоровой руках, а также значительно более высокое АД на ногах, чем на руках. Пораженные артерии при пальпации болезненны (особенно сонные), над ними выслушивается специфический шум.

3. Поражение нервной системы обусловлено воспалительным процессом в области экстракраниальных артерий, преимущественно левой общей сонной артерии, ее внутренней ветви, правой общей сонной, а также позвоночной артерий. Больных беспокоят головные боли, головокружения, ухудшение памяти, внимания и работоспособности, пошатывание при ходьбе, часто бывают обморочные состояния. Появляется также объективная очаговая симптоматика, обусловленная ишемией соответствующего отдела ЦНС. Возможно обнаружение стенотического шума при аускультации сонных артерий.
4. Поражение органа зрения проявляется снижением остроты зрения, двоением в глазах, возможна внезапная слепота на один глаз в связи с развитием атрофии зрительного нерва.
5. Поражение сердца обусловлено патологическими изменениями восходящего отдела аорты (уплотнение, расширение, недостаточность клапана аорты, пороки сердца). У больных часто формируются атеросклеротические бляшки, являются признаки стенокардии в связи с поражением коронарных артерий, возможно развитие инфаркта миокарда. У 50% больных имеется миокардит, приводящий к развитию хронической недостаточности кровообращения.
6. Артериальная гипертензия имеется у 50% больных, что обусловлено ишемией почек, ЦНС.
7. Поражение брюшной аорты приводит к снижению кровоснабжения нижних конечностей, болям в ногах при ходьбе, появлению систолического шума на аорте.
8. Поражение почечных артерий проявляется протеинурией, реже — гематурией, возможно развитие тромбоза.
9. Поражение легочной артерии проявляется болями в грудной клетке, одышкой, ЭКГ-признаками легочной гипертензии (см. гл. «Легочное сердце»).

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: умеренная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ.
Уменьшение уровня альбуминов, глобулинов, серомукоидов, холестерина, липопротеиновых фракций, гаптоглобина.
3. Определение антистрептолизина.
4. ИИ крови: возможно повышение уровня иммуноглобулинов, в редких случаях обнаруживается РФ.
5. Ультразвуковое сканирование сосудов, ангиография выявляют снижение кровотока в соответствующих артериях.

6. **Реоэнцефалография** выявляет снижение кровоснабжения мозга, электроэнцефалография - снижение функциональной способности мозга.

Диагностические критерии

Диагностические критерии и признаки болезни **Такаясу** — см. табл. 23, 24.

Табл. 23. Критерии диагноза **аортоартериита** Такаясу (*Arend и соавт., 1990. The American College of Rheumatology*)

-
1. Начало **заболевания** в **возрасте** до 40 лет
 2. Синдром перемежающейся хромоты (слабость и боли в мышцах конечностей при движениях)
 3. Ослабление пульса на одной или обеих плечевых артериях
 4. Разница АД > 10 мм рт. ст. на плечевых артериях
 5. Шум на подключичных артериях или брюшной аорте
 6. Изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних **конечностей**, не связанные с атеросклерозом, **фибромускулярной дисплазией** и др. (фокальные, **сегментарные**)
-

Наличие любых 3 и более критериев подтверждает диагноз неспецифического аортоартериита.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид**, фибрин, **гаптоглобин**, холестерин, **липопротеиновые** фракции.
3. **Коагулограмма**, агрегация тромбоцитов.
4. ИИ крови: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляции **Т-лимфоцитов**, иммуноглобулинов, ЦИК, **HLA-антигенов**.
5. ЭКГ.
6. Ультразвуковое сканирование сосудов шеи.
7. Ангиография пораженных артерий.
8. ЭЭГ.
9. РЭГ.
10. Эхокардиография.

Табл. 24. Диагностика неспецифического *аортоартериита* (Е. Н. Семенкова, 1988)

Симптоматика, синдромы	Локализация поражения	Методы диагностики
Лихорадка, суставный синдром, похудание, головокружение, боль в плечевом поясе, снижение остроты зрения. Обмороки. Асимметрия пульса и АД на руках, систолический шум на сосудах шеи	Артерии дуги аорты — подключичная, сонная, позвоночная	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД на обеих руках, реовазография , ангиография, аортография
Нарушение мозгового кровообращения , асимметрия пульса и АД на руках, систолический шум на сосудах шеи	Артерии дуги аорты, интракраниальные артерии	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД , реовазография, реозенцефалография , ангиография, сфигмография , доплерография
Артериальная гипертензия . Асимметрия пульса и АД на руках, систолический шум на сосудах шеи, в эпигастрии и над почечными артериями	Артерии дуги аорты и (или) окклюзия почечных артерий	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД, ангиография
Инфаркт миокарда, стенокардия. Асимметрия пульса и АД на руках, систолический шум на сосудах шеи	Венечные артерии, артерии дуги аорты	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД, эхокардиография
Недостаточность клапана аорты. Асимметрия пульса и АД на руках, систолический шум на сосудах шеи	Аорта, артерии дуги аорты	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД, эхокардиография
Боль в животе, неустойчивый стул	Брюшная аорта, сосуды брюшной полости	Аускультация сосудов в эпигастральной области
Боль в грудной клетке, одышка, кашель, кровохарканье	Система легочной артерии	Рентгенография и сцинтиграфия легких, ангиография, измерение АД в легочной артерии

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ХОРТОНА)

Гигантоклеточный артериит — **гранулематозный** артериит с наличием гигантских многоядерных **клеток**, поражающий аорту и ее основные ветви, преимущественно экстракраниальные ветви сонной артерии и височную артерию. Обычно начинается в возрасте старше 50 лет и часто сочетается с ревматической **полимиалгией**.

Этиология и патогенез — см. гл. «Системные **васкулиты**».

Иммуногенетическим маркером является антиген **HLA DR₄**.

Клиническая картина

Начинается **гигантоклеточный** артериит с общего недомогания, **бессонницы**, мышечных и суставных болей, **субфебрильной** температуры тела, похудания. В последующем возникают резкие боли в височной и теменной области, усиливающиеся при жевании, пальпации, глотании, отечность височной области, утолщение и извитость височных артерий, ослабление их пульсации; боли усиливаются во второй половине дня и ночью. Может иметь место симптом «переменяющейся хромоты» в жевательных мышцах и языке при еде и разговоре; при поражении верхнечелюстной артерии наблюдается гиперестезия кожных покровов головы.

При поражении наружной сонной артерии развивается отек лица, нарушение глотания, снижение слуха; при поражении артерий, **кровоснабжающих** глаз и глазные мышцы — нарушение зрения, **хориоретинит**, отек роговицы, ирит, конъюнктивит, **эписклерит**, склерит; при поражении аорты и ее ветвей — аортит, недостаточность клапана аорты, инфаркт миокарда, **ишемические** инсульты, нарушение кровообращения конечностей.

Возможно поражение нервной системы в виде множественных мононевритов, **полинейропатии**.

Лабораторные данные

1. ОАК: анемия, **нейтрофильный** лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: повышение γ -глобулина, **серомукоида**, фибрина, появление СРП.
3. Биопсия височной артерии: **гранулематозный** артериит с **мононуклеарной** инфильтрацией многоядерными гигантскими клетками.

Инструментальные исследования

Сфигмография височных и сонных артерий: снижение и деформация волн сфигмограммы. **Термография** лица в инфракрасном спектре: снижение температуры лица и термоасимметрия. **Реовазография** сонных, позвоночных и височных артерий: асимметрия и нарушение кровотока по артериям. **Допплерсонография**: снижение пульсации артерий, уровня АД на верхних конечностях, кровотока по сонным, височным, позвоночным и глазничным артериям. **Ангиография** используется лишь в диагностически трудных случаях и у больных с поражением крупных артерий и аорты, выявляет сужение этих сосудов.

Диагностические критерии

Диагностические **критерии** (Е. Н. Семенкова, 1988)

1. Развитие болезни у лиц старше 50 лет (преимущественно у женщин).

2. Повышение температуры тела, обильное потоотделение ночью, похудание, возникающие после респираторной инфекции.
3. Головная **боль** в области висков, темени с усилением при жевании, разговоре, преимущественно ночью.
4. Уплотнение, гиперемия и резкая болезненность при пальпации височных, теменных, затылочных или лицевых артерий; отсутствие пульсации в области височных артерий с одной или двух сторон. Гиперестезия кожи, болезненные плотные узелки, определяемые при пальпации волосистой части головы.
5. Снижение зрения вплоть до слепоты через 2-4 недели после появления первых признаков **болезни**.
6. Боль в мышцах и скованность в области плечевого и тазового пояса.
7. Повышение СОЭ более 50 мм/ч, признаки анемии (нормо- или гипохромной), диспротеинемия с гипоальбуминемией и повышением уровня γ -глобулинов.
8. В **биоптатах** височной артерии картина **гранулематозного ангиита** с гигантскими клетками.
9. Хорошие результаты лечения **глюкокортикоидами**.

Диагностические критерии

(Hunder, Bloch, Michet и соавт., 1990. The American College of Rheumatology)

См. табл. 25.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: определение содержания общего белка и белковых фракций, холестерина, фракций **липопротеинов**, мочевины, **креатинина**, **серомукоида**, фибрина, **гаптоглобина**.
3. Определение СРП.
4. **Допплеровское** УЗИ сосудов шеи.
5. ЭКГ.
6. Биопсия височной артерии.

Табл. 25. Диагностические критерии Hunder (1990)

Критерий	Определение
1 Начало заболевания после 50 лет	Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет
2 Появление «новых» головных болей	Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и (или) локализации
3 Симптомы височной артерии	Чувствительность при пальпации или снижение пульсации височной артерии, не связанное с атеросклерозом шейных артерий
4 Увеличение СОЭ	Увеличение СОЭ > 50 мм/ч
5 Данные биопсии височной артерии	Васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными клетками

Наличие 3 и более критериев позволяет поставить **диагноз**. Для подтверждения диагноза целесообразна биопсия височной артерии.

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит (ЭКВ) — системный **васкулит**, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), характеризующийся отложением в них **криоглобулинемических** иммунных комплексов и сочетающийся с сывороточной **криоглобулинемией**.

ЭКВ в отличие от вторичного не обусловлен какими-либо известными заболеваниями.

Криоглобулины — группа сывороточных белков, обладающих способностью к обратимой преципитации или образованию геля при низкой температуре. Криоглобулины подразделяются на три типа в зависимости от составляющих компонентов:

- тип I (простые Криоглобулины) включает **моноклональные** иммуноглобулины одного класса **A**, **G** или **M**, реже — моноклональные легкие цепи (белок **Бенс-Джонса**);
- тип II (смешанные Криоглобулины) состоит из одного **моноклонального** иммуноглобулина в роли антитела (обычно **IgM**, реже **IgA** или **G**), соединенного с **поликлоновым IgG**;
- тип III (смешанные Криоглобулины) состоит из нескольких классов **поликлональных иммуноглобулинов**, иногда **неиммуноглобулиновых** молекул (**фибронектин**, **липопротеины**, **C₃-компонент** комплемента).

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит развивается у 30% больных со II типом. Наиболее часто болеют женщины в возрасте **50 лет**. При этом виде системного **васкулита** часто имеет-

ся инфицирование вирусом **гепатита С**. Патогенез заболевания — отложение **криоглобулинемических** иммунных комплексов в мелких сосудах. Вторичная **криоглобулинемия** может обнаруживаться при **ДБСТ**, болезнях крови, вирусных гепатитах, инфекционном эндокардите, РА и др. заболеваниях.

Клиническая картина

1. Пальпируемая геморрагическая пурпура в области нижних **конечностей**, реже — ягодич. По мере угасания пурпуры наблюдаются участки атрофии и гиперпигментации кожи на местах бывших высыпаний.
2. Симметричные мигрирующие **полиартралгии** в проксимальных **межфаланговых, пястно-фаланговых** и коленных суставах.
3. Периферическая **полинейропатия** с **парестезиями** и онемением нижних конечностей.
4. Синдром **Шегрена** у **20-30%** больных.
5. Поражение печени (увеличение, нарушение функциональных проб).
6. Поражение почек развивается в поздней стадии болезни и проявляется гематурией, **протеинурией, нефротоксическим синдромом, артериальной гипертензией**.
7. Возможно развитие синдрома Рейно (см.), абдоминальных болей, инфаркта миокарда, легочных кровотечений.
8. Указанная выше симптоматика обычно появляется впервые или рецидивирует при охлаждении больного.

Лабораторные данные

1. ОАК: **нейтрофильный** лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. ОА мочи: микрогематурия, **протеинурия, цилиндрурия** (массивные при развитии **нефротического** синдрома).
3. БАК: повышено содержание **γ -глобулинов, аминотрансфераз, креатинина** (при развитии нефротического синдрома).
4. ИИ крови: увеличение концентрации ЦИК и **криоглобулинов** и высокие титры **IgM РФ**, снижение концентрации компонентов комплемента **C_{1q}, C₄, C₂ и СМ₅₀** при нормальной концентрации С₃.

Обнаружение криоглобулинов в крови производится следующим образом. Кровь для анализа берут в подогретую пробирку и оставляют при температуре 37 °С до образования сгустка. Затем при той же температуре кровь центрифугируют, отделяют сыворотку и инкубируют ее при 4 °С в течение 72 ч. Помутнение сыворотки, **гелификация** ее или выпадение осадка указывают на присутствие криоглобулинов. **Если** поместить сыворотку снова в термостат при 37 °С, осадок растворяется.

Для идентификации белков, входящих в состав **криоглобулинов**, проводится иммуноэлектрофорез.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: содержание в крови белка и белковых фракций, **трансаминаз, серомукоида**, фибрина, мочевины, **креатинина**
3. Иммунологическое исследование крови: количество В- и **Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов**, содержание ЦИК, иммуноглобулинов, комплемента, выявление **криоглобулинов**, ревматоидного фактора.
4. Иммуноэлектрофорез для идентификации состава криоглобулинов.
5. Выявление в сыворотке крови маркеров вирусов гепатита **В и С**.
6. ЭКГ.
7. Консультация аллерголога.

БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ

Болезнь Kawasaki — системный артериит, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, сочетающийся с **кожно-слизистым** лимфатическим синдромом.

Впервые заболевание описано Kawasaki в 1967 г. в Японии. Встречается главным образом в раннем детском возрасте, преимущественно среди представителей желтой расы.

Этиология и патогенез

В качестве возможного **этиологического фактора** обсуждается роль инфекционного фактора - вирусов **Эпштейна-Барра**, герпеса, **ретровирусов, риккетсий**. Не исключается большое значение наследственной предрасположенности. **Иммуногенетическим** маркером заболевания является антиген **HLA Bw₂₂** (в Японии). Основным механизмом развития болезни Kawasaki является **иммуно-комплексное** воспаление (вырабатываются антитела к эндотелию артерий). На мембране эндотелия появляется антиген Kawasaki, с которым взаимодействуют антитела.

Клиническая картина

Различают три периода болезни: острый — 1-1,5 недели; подострый — 2-4 недели; период выздоровления — от нескольких месяцев до нескольких лет. Основные проявления болезни следующие.

1. Лихорадка — без лечения продолжается около 2 недель. Более длительное ее существование считается неблагоприятным

прогностическим фактором.

2. Поражение кожи и слизистых **оболочек**:

- в первые 5 недель от начала лихорадки появляется полиморфная сыпь в виде **уртикарной** экземы, **макулопапулезными** элементами с локализацией преимущественно на туловище, проксимальных отделах конечностей, в области промежности; в дальнейшем появляются эритема, уплотнение кожи в области подошв и ладоней (очень болезненные), ограничивающие подвижность пальцев; через 2-3 недели в области **эритематозных** участков начинается обильное шелушение;
- в течение недели от начала болезни развивается двусторонний конъюнктивит, у некоторых больных возможно сочетание с передним **uveитом**;
- гиперемия и сухость слизистой оболочки полости рта, трещины и кровоточивость губ, покраснение и увеличение миндалин, язык ярко красный (малиновый).

3. Поражение лимфатических узлов — наиболее часто наблюдается одно- или двустороннее увеличение шейных лимфоузлов.

4. Поражение сердечно-сосудистой системы:

- миокардит (тахикардия, ритм галопа, аритмии сердца, **кардио-мегалия**) часто приводит к развитию острой сердечной недостаточности;
- перикардит (редко);
- через 5-7 недель от начала лихорадки у 25% больных обнаруживаются дилатации и аневризмы коронарных артерий в проксимальных отделах, возможно развитие **инфаркта** миокарда; формирование аневризм возможно также в подключичных, локтевых, бедренных, подвздошных артериях; формируется митральная или аортальная недостаточность (редко).

5. Поражение суставов (у $\frac{1}{3}$ больных) проявляется **артралгиями** или полиартритами мелких суставов кистей, стоп, коленных и голеностопных суставов; обычно суставный синдром продолжается около 3-4 недель.

6. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется болями в животе, рвотой, диареей (не у всех больных).

7. В некоторых случаях бывают уретрит, асептический менингит.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: **нормохромная** анемия, **тромбоцитоз**, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, резко увеличивается СОЭ.
2. БАК: повышается уровень **трансаминаз**, **γ-глобулинов**, **серомукоида**, появляется СРП.
3. Общий анализ мочи: **протеинурия**, лейкоцитурия.

4. ИИ крови: выявляются ЦИК, увеличивается уровень иммуноглобулинов.
5. Исследование спинномозговой жидкости: умеренный **моноклеарный цитоз**.
6. ЭКГ: удлинение интервала PQ, **уширение** комплекса QT, снижение вольтажа и депрессия сегмента ST, аритмии.
7. **Эхокардиография**: **дилатация** сердца, снижение фракции выброса.
8. **Коронароангиография**: аневризмы коронарных артерий, сужение их просвета.

Диагностические критерии

Предложены **Rauch, Hurwitz** (1985).

1. Лихорадка не менее 5 дней.
2. Двустороннее покраснение конъюнктивы.
3. Изменение слизистых оболочек верхних дыхательных путей; покраснение миндалин, губ, сухость, отек губ, «малиновый» язык.
4. Изменения периферических отделов конечностей: отек, эритема, шелушение кожи.
5. Полиморфная (не везикулярная) сыпь, преимущественно на туловище.
6. Шейная **лимфаденопатия**.

Развитие указанных признаков не должно быть связано с каким-либо другим заболеванием.

Диагноз болезни Kawasaki считается достоверным при наличии 5 из 6 критериев.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи
2. БАК: определение содержания общего белка, белковых фракций, **трансаминаз, гаптоглобина, серомукоида**.
3. Иммунологическое исследование крови: содержание В и **Т-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, ЦИК, иммуноглобулинов, антигенов **HLA-системы**.
4. ЭКГ.
5. Эхокардиография.
6. **Ангиокардиография**.
7. Консультация окулиста, дерматолога, невропатолога.
8. **Коагулограмма**, определение агрегации тромбоцитов.

Геморрагический васкулит (см. Болезни системы крови).

Синдром Гудпасчера (см. Болезни системы органов дыхания).

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА

Болезнь Бехчета — системный **васкулит**, поражающий преимущественно артерии и вены среднего и мелкого калибра, характеризующийся рецидивирующим **эрозивно-язвенным** поражением слизистых оболочек полости рта, глаз, половых органов, кожи с вовлечением суставов, внутренних органов.

Заболевание описал **Бехчет** в 1937 г.

В стенках артерий и вен среднего и мелкого калибра развивается **воспаление**, инфильтрация преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами, **нейтрофилами**, характерны **внутрисосудистые** конгломераты из **нейтрофилов**.

Наблюдается пролиферация эндотелия, сужение или облитерация сосуда, возможен **фибриноидный** некроз стенки.

Этиология неизвестна. Предполагается, но не доказана окончательно роль следующих этиологических факторов:

- вирусной **инфекции**, в частности вируса простого герпеса (в иммунных комплексах при болезни Бехчета обнаружен антиген **MSV1**, а в лимфоцитах антиген **HSV1** вируса простого герпеса) и стрептококковой инфекции;
- различных токсических агентов.

Наиболее убедительно доказана роль генетических факторов. Иммуногенетическим маркером болезни Бехчета являются антигены **HLA B₅₁** и **DRw₅₂**. Особенно велик риск развития болезни при одновременном наличии антигенов **B₅₁** и **DRw₅₂**. Роль генетических факторов в развитии заболевания доказывается также наличием случаев семейной заболеваемости.

Патогенез

Заключается в развитии системного **васкулита иммунокомплексной** природы. Об этом свидетельствует обнаружение в крови ЦИК и отложение их в почках и легких.

Основные патогенетические факторы следующие:

- уменьшение активности **Т-лимфоцитов-хелперов** и появление циркулирующих **аутоантител** к клеткам слизистых оболочек;
- появление циркулирующих **Т-лимфоцитов**, обладающих **цитотоксичностью** по отношению к эпителию слизистой оболочки полости рта;
- уменьшение количества рецепторов **интерлейкина-2** на **Т-лимфоцитах**;
- уменьшение в слюне секреторного **IgA**, выполняющего функцию защиты слизистой оболочки полости рта; снижение уровня этого иммуноглобулина способствует развитию язвенно-некротического стоматита;

- высокая **хемотаксическая** и фагоцитарная активность **сегментоядерных нейтрофилов**, что, вероятно, способствует повреждению эндотелия сосудов при болезни **Бехчета**.
- предполагается роль **антикардиолипиновых** антител (см. гл. «**Антифосфолипидный синдром**») и антигена фактора **Виллебранда** в развитии тромбозов, чему способствует и низкая **тромболитическая** активность крови.

Клиническая картина

1. *Поражение слизистой оболочки полости рта и губ.* Появляются мелкие пузырьки — **афты** с мутным содержимым, превращающиеся затем в язвочки размером 2-12 мм яркого розового цвета на слизистой полости рта, губ, языка, неба. Афты, язвы часто рецидивируют (3-4 раза в год), очень склонны к слиянию, и пораженный участок может представлять собой сплошную язвенную поверхность. Язвенный стоматит может продолжаться до 1 мес. Язвы бывают резко болезненны.
2. *Поражение половых органов.* На слизистой оболочке головки полового члена, влагалища, на мошонке появляются болезненные **афты** с трансформацией в язвы.
3. *Поражение кожи.* Узловатая эритема, папулы, фолликулиты; возможна сыпь, напоминающая **мультиформную** эритему; нередко наблюдаются **подногтевые** абсцессы, язвы. Важное значение имеет тест «**патергии**»: подкожно делается инъекция стерильной иглой, через 24-48 ч в месте инъекции появляется высыпание размером 3-10 мм.
4. *Поражение глаз.* Развивается через несколько недель после появления язв во рту и проявляется рецидивирующим **иритом**, **иридоциклитом**, **увеитом** (передним и **задним**), конъюнктивитом, кератитом, вторичной глаукомой, атрофией зрительного нерва. Указанные поражения глаз могут привести к слепоте.
5. *Поражение суставов.* Наблюдается у **50-60%** больных. Развиваются преимущественно моно- и **олигоартриты** крупных суставов (коленных, голеностопных, **лучезапястных**, локтевых). Деструкция суставных поверхностей нехарактерна. **Синовит** может рецидивировать. **Сакроилеит** развивается у больных, имеющих **HLA B₂₇**.
6. *Поражение нервной системы.* Проявляется **менингоэнцефалитом** (головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц, в спинномозговой жидкости — **лимфоцитоз**), стволовыми и спинномозговыми расстройствами, преходящей патологией черепно-мозговых нервов, повышением внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва. Возможны **гемипарезы**, **тетраплегии**.
7. *Поражение сосудов.* Проявляется кожным **васкулитом**, тромбозом поверхностных или глубоких вен, преимущественно

в области ног, реже развивается тромбоз печеночных вен (синдром **Бадда-Киари**). Возможны также тромбозы и аневризмы локтевой, бедренной, подколенной артерий и аорты. Тромбоз артерий ног может привести к развитию гангрены. Возможен тромбоз ветвей легочной артерии.

8. *Поражение органов пищеварения.* У больных с болезнью **Бехчета** наблюдаются понос, тошнота, рвота, симптомы проктита, могут образовываться язвы вокруг заднего прохода.
9. *Поражение сердца.* Наблюдается при тяжелых формах болезни, развиваются миокардит, **перикардит**, эндокардит с формированием пороков.
10. *Поражение легких.* Проявляется диффузными инфильтратами, кровохарканьем, плевритом. Характерны также лихорадка, падение массы тела.

Лабораторные данные

1. ОАК: умеренная анемия, **нейтрофильный** лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: повышение содержания фибриногена, **α_2 -глобулинов, серомукоида, гаптоглобина.**
3. ИИ крови: снижение общего количества **Т-лимфоцитов** и **Т-хелперов**, нарастание уровня **ЦИК**, 9 компонента комплемента, повышение уровня отдельных классов иммуноглобулинов (особенно **IgA**), **хемотаксической** активности **нейтрофилов**, образование **розеткообразных** скоплений тромбоцитов вокруг нейтрофилов, появление **криоглобулинов** и антител к слизистой оболочке полости рта, снижение содержания в слюне секреторного компонента **IgA**.
4. Выявление **HLA B51**.
5. **Коагулограмма**: повышение свертывающей активности крови.
6. Исследование синовиальной жидкости: преобладание **нейтрофилов**, что свидетельствует о воспалительных изменениях.

Диагностические критерии

Диагностические критерии **O'Duffy (1981)**

1. Рецидивирующий **афтозный** стоматит
2. **Афтозные** язвы половых органов
3. **Увеит**
4. **Синовит**
5. Кожный **васкулит**
6. **Менингоэнцефалит**

Табл. 26. Международные критерии диагноза болезни **Бехчета**
(Internal Study group for Behcet's disease, 1990)

Критерий	Определение
Рецидивирующие язвы полости рта	Малые и (или) большие афты, герпетиформные изъязвления, рецидивирующие не менее 3 раз в течение года, обнаруженные врачом или больным
Рецидивирующие язвы гениталий	Афтозные или рубцующиеся изъязвления, обнаруженные врачом или больным
Поражение глаз	Передний увеит , задний увеит , клетки в стекловидном теле при исследовании щелевой лампой, васкулит сетчатки, обнаруженные окулистом
Поражение кожи	Узловатая эритема, псевдофолликулит, папулопустулезные высыпания, акнеподобные узелки, обнаруженные врачом у больных, не получавших глюкокортикоиды и находящихся в периоде постпубертатного развития
Положительный тест «патергии»	Оценивается врачом через 24-48 ч

Диагноз считается достоверным при наличии трех критериев, при этом **афтозный** стоматит является обязательным признаком.

Табл. 27. Диагностические критерии болезни Бехчета
(цит.: В. А. Насонова, Н. В. Бунчук, 1997)

Большие критерии	Малые критерии	Диагноз
Рецидивирующие афтозные язвы полости рта	Артрит, артралгии	«Полный тип» болезни Бехчета (4 больших критерия)
Покраснение кожи	Поражение желудочнокишечного тракта	«Неполный тип» (3 больших критерия или 2 больших + 2 малых критерия)
Поражение глаз • иридоциклит • хориоретинит	Поражение сосудов (поверхностный тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, окклюзия и (или) аневризма артерий)	
Язвы наружных половых органов	Поражение ЦНС	Специфические типы: с поражением желудочнокишечного тракта, сосудов, нервной системы
	Поражение легких и (или) плевры)	
	Эпидидимит	
	Случай болезни Бехчета в семье	

При наличии рецидивирующего **афтозного** стоматита и еще двух критериев **диагноз** болезни Бехчета достоверен (табл. 27).

Болезнь Бехчета необходимо дифференцировать от болезни Рейтера (табл. 28), так как при том и другом заболевании имеются общие черты (поражение **кожи**, глаз, слизистых оболочек половых органов).

Основные критерии диагностики форм первичных СВ (Е. Н. Семенкова, 1989) представлены в табл. 29.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок и белковые фракции, **серомукоид**, фибрин.
3. ИИ крови: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, комплемента, **иммуноглобулинов**, **криоглобулинов**, ЦИК, хемотаксиса **нейтрофилов**, содержание в слюне секреторного **IgA**.
4. **Коагулограмма**, агрегация тромбоцитов.
5. Определение антигенов **HLA-системы**.
6. ФГДС (при наличии гастроэнтерологической симптоматики).
7. УЗИ печени и сосудов портальной системы.
8. Консультация стоматолога, невропатолога, окулиста, дерматолога.
9. Тест **патергии**.

Табл. 28. Дифференциальная диагностика болезни Бехчета и болезни Рейтера

Признак	Болезнь Бехчета	Болезнь Рейтера (синдром)
Связь развития заболевания с уретритом, цервицитом , энтероколитом (иерсиниозным , шигеллезным и др.)	Не характерна	Характерна
Обнаружение хламидий в уретральных мазках	Не обнаруживаются	Обнаруживаются
Стоматит афтозный	Чрезвычайно характерен	Не характерен
Болезненность язв слизистой полости рта и половых органов	Характерна	Не характерна
Глазная патология	Увеит	Конъюнктивит
Поражение нервной системы	Характерно	Не характерно
Воспаление пяточных сухожилий и суставных сумок	Не характерно	Характерно
Узловатая эритема	Характерно	Не характерно
Артрит	Обычно симметричный	Асимметричный
Сacroилеит	Очень редко	Нередко
HLA-тип	B₅₁	B₂₇

Табл. 29. Основные критерии диагностики форм первичных системных **васкулитов**

Нозологи- ческая форма	Пол, воз- раст	Основные синдромы	Лабораторные тесты	Выра- жен- ность лимфо- радки
Узелковый периарте- рит	м	Артериальная гипертензия (злокачественная), поражение почек , полиневриты, абдоминальный синдром, коронарит, пневмонит	Лейкоцитоз , увеличение СОЭ в 60% случаев	++
Гранулематоз Вегенера	м, ж	Язвенно-некротический ринит, инфильтраты в легких с распадом, нефрит	Увеличение СОЭ, анемия , РФ в 50% случаев	+++
Геморраги- ческий васкулит	м, ж, дети	Геморрагическая пурпура, суставный, абдоминальный синдром, нефрит	Увеличение СОЭ, IgA	+
Неспецифи- ческий аорто- артериит (болезнь Такаюсу)	ж до 30 лет	Асимметрия (отсутствие) пульса и АД, ишемический синдром, реноваскулярная гипертензия, поражение ЦНС, недостаточность клапана аорты	Увеличение СОЭ	+
Височный артериит	ж до 60 лет	Симптомы поражения артерий головы (височных, теменных и др.), поражение глаз	Увеличение СОЭ, анемия	+++
Облитери- рующий тромбангиит	м до 30 лет	Нарушение периферического кровообращения, мигрирующий флебит, развитие гангрены, коро- нарит, инфаркт миокарда, абдоминальный синдром	—	—
Болезнь Бехчета	м, ж	Язвенное поражение сли-зистых оболочек, увеит , синовит , поражение ЦНС	Увеличение СОЭ	+
Болезнь Кавасаки	Дети	Поражение кожи, слизистых, миокардит, лимфаденопатия	Лейкоцитоз, увеличение СОЭ	++

СЕРОНЕГАТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Серонегативные артриты — воспалительные заболевания суставов, отличающиеся от классического ревматоидного артрита отсутствием в сыворотке крови РФ класса IgM.

Серонегативные артриты делят на следующие группы: 1 — серонегативный РА; 2 — **серонегативные спондилоартриты**; 3 — реактивные артриты. Выделение **серонегативных** артритов в последнее десятилетие обусловлено патогенетической неоднородностью РА, многообразием его клинических проявлений и течения, необходимостью тщательной дифференциальной диагностики с РА многих сходных заболеваний.

Межгрупповую дифференциальную диагностику осуществляют, анализируя анамнез, особенности суставного синдрома, данные клинического и лабораторного обследования, рентгенографии пораженных суставов и обязательно кистей, стоп, **крестцово-подвздошных** сочленений. **Внутригрупповая** нозологическая диагностика проводится с помощью бактериологических, серологических **исследований**, урологических, дерматологических, гастроэнтерологических обследований.

Если **полиартикулярный** воспалительный процесс протекает более 2 лет без РФ, его относят к РА только при наличии:

- вовлечения в процесс более $1/4$ всех суставов в дополнение к поражению мелких суставов кистей и стоп;
- **типичного поражения** суставов кистей **деформациями** или, по крайней мере, припухлости **лучезапястных** суставов кистей и **западения** межкостных промежутков;
- типичных **рентгенологических** изменений, по крайней мере, в одном суставе.

Клинические симптомы см. соответствующие разделы.

СЕРОНЕГАТИВНЫЕ СПОНДИЛОАРТРИТЫ

Серонегативные спондилоартриты — ряд заболеваний характеризующихся поражением крестцово-подвздошных сочленений, семейным предрасположением и отсутствием в крови РФ класса IgM.

Группа серонегативных спондилоартритов в настоящее время включает (Moll J. M., 1987): анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, синдром Рейтера, реактивные артриты, энтеропатические артриты (при болезнях Крона, Уиппла, цидическом язвенном колите), ювенильный хронический артрит. В последнее годы в эту группу предполагается включить SAPHO-синдром (Kahn Chamo, 1992) — заболевание, проявляющееся псориатическими, оститом (включая крестцово-подвздошные сочленения), глубокими угрями, пустулезом ладоней и подошв, гиперостозом, наличием HLA B₂₇ (у 30–40% больных).

Группа серонегативных спондилоартритов объединяется сходством клинических проявлений, патогенетических механизмов, генетической предрасположенностью, обнаружением у больных HLA B₂₇, выявлением у значительного числа больных связи развития болезни с перенесенной инфекцией (иерсиниозом, сальмонеллезом, хламидиозом и др.). Обнаружено молекулярное сходство между антигеном B₂₇ и антигенами на поверхности клебсиеллы, иерсиний, хламидий и других грамотрицательных микробов. Иммунифицирование организма этими микробами приводит к выработке аутоантител, образованию комплексов антиген-аутоантитело в вертебральных, венозных и лимфатических сплетениях и затем к развитию воспаления в крестцово-подвздошных сочленениях и позвоночнике.

Серонегативные спондилоартриты имеют следующие сходные клинико-лабораторные признаки: (Э. Р. Агабабова, 1997):

- отсутствие ревматоидного и антинуклеарного факторов в крови больных;
- отсутствие подкожных (ревматоидных) узелков;
- артрит периферических суставов, нередко асимметричный;
- боль в спине воспалительного характера;
- рентгенологические признаки сакроилеита и (или) анкилозирующего спондилоартрита;
- наличие клинических перекрестов (overlap syndrome) между заболеваниями, входящими в эту группу. Эти перекресты включают два и более следующих признака: псориаз и зоподобное поражение кожи или ногтей, воспалительные про-

цессы глаз (конъюнктивит, передний **увеит**), язвы слизистой оболочки **щек**, толстой или тонкой кишки, воспалительные изменения в мочеполовом тракте (**уретрит**, **цервицит**, **простатит**), узловатая эритема, гангренозная пиодермия, тромбофлебит;

- позитивный семейный анамнез, т. е. в семьях больных как бы «накапливаются» эти заболевания (два или более случаев различных **спондилоартритов**, псориаз, острый передний **увеит**);
- связь с антигеном **гистосовместимости HLA B₂₇**, именно с этим антигеном сочетается **сакроилеит**.

При недостаточном наборе указанных критериев у больного для постановки диагноза достоверного **серонегативного спондилоартрита** некоторые авторы предлагают применять временный («рабочий») диагноз «недифференцированная **спондилоартропатия**», предполагая при этом, что дальнейшее наблюдение позволит поставить точный нозологический диагноз заболевания.

Табл. 30. Диагностические критерии **серонегативных спондилоартритов** (Amor B и соавт., 1995)

А. Признаки клинические и анамнестические	Баллы
1. Ночные боли в поясничной области и/или утренняя скованность в пояснице или спине	1
2. Олигоартрит асимметричный	2
3. Периодические боли в ягодицах	2
4. Сосискообразная форма пальцев кистей и стоп	2
5. Талалгии или другие энтезопатии	2
в. Ирит	2
7. Негонokokковый уретрит или цервицит менее, чем за 1 месяц до дебюта артрита	1
8. Диарея меньше, чем за 1 месяц до дебюта артрита	1
9. Наличие в момент осмотра или в анамнезе псориаза и/или баланита и/или хронического энтероколита	2
В. Признаки рентгенологические	
10. Сакроилеит (двусторонний II стадии или односторонний III-IV стадии)	3
С. Генетические особенности	
11. Наличие HLA B₂₇ и/или наличие у родственников в анамнезе пель-вэоспондилита , синдрома Рейтера, псориаза, увеита , хронического, энтероколита	2
Д. Чувствительность к лечению	
12. Уменьшение в течение 48 ч болей при приеме нестероидных противовоспалительных средств и/или стабилизация при раннем рецидиве	1

Диагноз серонегативного **спондилоартрита** считается достоверным, если сумма **баллов** по 12 критериям больше или равна 6.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) (болезнь Штрюмпеля-Мари-Бехтерева) — хроническое воспалительное анкилозирующее заболевание суставов осевого скелета (межпозвонковых, **реберно-позвоночных, крестцово-подвздошных**), относящееся к группе **серонегативных спондилоартритов**. Заболевание встречается с частотой 2:1000 населения, причем мужчины болеют в 3-4 раза чаще, чем женщины.

Этиология заболевания неизвестна. Большое значение имеет наследственная предрасположенность, генетическим маркером которой является антиген **HLA B27**, встречающийся у 90-95% больных, у 20-30% их родственников первой степени родства и лишь у 7-8% в популяции. Считается, что ген чувствительности к анкилозирующему спондилоартриту сцеплен с геном **HLA B27**.

Патогенез

Существует две теории патогенеза, объясняющие важную роль **HLA B27** в развитии болезни Бехтерева. Согласно *рецепторной теории* антиген **HLA B27** является рецептором для этиологического повреждающего фактора (например, бактериального антигена, вируса, **артритогенного** пептида и др.). Образующийся комплекс ведет к продукции **цитотоксических Т-лимфоцитов**, которые затем могут повреждать клетки или участки тканей, где расположены молекулы антигена **B27**.

Согласно теории *молекулярной мимикрии* **бактериальный** антиген или какой-либо другой повреждающий агент в комплексе с другой молекулой **HLA** может иметь сходные с **HLA B27** свойства и распознаваться **цитотоксическими Т-лимфоцитами** как **HLA B27** либо снижать иммунную реакцию на вызывающий болезнь пептид (феномен иммунной толерантности).

В итоге развивается **иммуновоспалительный** процесс. Чаше он начинается с поражения крестцово-подвздошных сочленений, затем вовлекаются межпозвонковые, **реберно-позвоночные**, реже — периферические суставы. Вначале происходит инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, затем развивается активный **фибропластический** процесс с образованием фиброзной **рубцовой** ткани, которая подвергается **кальцификации** и **оссификации**.

Основными **патоморфологическими** проявлениями болезни Бехтерева являются воспалительные **энтезопатии** (воспаление мест прикреплений к кости сухожилий, связок, фиброзной части межпозвоночных дисков, капсул суставов), воспаление костей, образующих сустав (остит), а также **синовит**.

В последующем развиваются фиброзные и костные анкилозы суставов осевого скелета, реже — периферических суставов, рано наступает окостенение связочного аппарата позвоночника.

Клиническая картина

Заболевание начинается обычно в возрасте до 40 лет и чаще наблюдается у мужчин.

Симптомы ранней стадии

1. Боли в поясничном отделе позвоночника и в области **крестцово-подвздошных** суставов постоянного характера, усиливающиеся преимущественно во второй половине ночи и **утром**, уменьшающиеся при движениях и во второй половине дня (воспалительный «характер» боли).
2. Боли в ягодичной области вследствие поражения **крестцово-подвздошных** суставов с иррадиацией в заднюю поверхность бедра, возникающие то справа, то слева.
3. Ощущение скованности и **тугоподвижности** в поясничном отделе позвоночника, обычно усиливающиеся к утру и уменьшающиеся после физических упражнений, горячего душа.
4. Боли в области грудной клетки (при вовлечении в патологический процесс **реберно-позвоночных** суставов) по типу межреберной невралгии или миозита межреберных мышц, усиливающиеся при кашле, чихании, глубоким вдохе.
5. Скованность и напряжение прямых мышц спины.
6. Уплотнение поясничного лордоза (особенно заметно при наклоне больного вперед).
7. Клинические и рентгенологические симптомы двустороннего **сacroилеита**; для выявления болезненности в **крестцово-подвздошных** сочленениях, свидетельствующей о наличии в них воспалительного процесса, применяются следующие тесты:
 - тест Макарова (**поколачивание** по крестцу);
 - тест **Кушелевского-I** (надавливание на верхние передние ости подвздошных костей в положении больного на спине);
 - тест **Кушелевского-II** (надавливание на крыло подвздошной кости в положении больного на боку);
 - тест **Кушелевского-III** (в положении больного на спине производится одновременное надавливание на внутреннюю поверхность **согнутого** под углом **90°** и отведенного коленного сустава и верхнюю переднюю ость противоположного крыла подвздошной кости).
8. **Энтезопатии** проявляются болезненностью в области прикрепления фиброзных структур к костям, в частности, подвздошным гребням, большим вертелам бедренных костей, остистым отросткам позвонков, **грудинно-реберным** суставам, седалищным буграм. При развитии бурситов появляется припухлость.
9. Поражение глаз в виде переднего **увита (ирита, иридоциклита)**, обычно **двустороннее**, характеризуется острым началом, длится 1-2 **мес**, может принимать затяжной рецидивирующий характер; патология глаз наблюдается у **25-30% больных**.

Симптомы поздней стадии

1. Боли в различных отделах позвоночника.
2. Нарушение осанки, выпрямление физиологических изгибов позвоночника (**«доскообразная спина»**) или «поза просителя», выраженный кифоз грудного отдела позвоночника, наклон вниз и сгибание ног в коленных суставах, что компенсирует перемещение центра тяжести вперед.
3. Атрофия прямых мышц спины.
4. Резкое уменьшение экскурсий грудной клетки, у многих больных дыхание осуществляется только за счет движений диафрагмы.
5. Ограничение подвижности в позвоночнике в 3-4 **плоскостях**: сагиттальной (сгибание, разгибание), фронтальной (наклоны в стороны), вертикальной (ротация).
6. Анкилоз **крестцово-подвздошных** и межпозвонковых сочленений.
7. Поражение «корневых» (плечевых и тазобедренных) или периферических суставов. Тазобедренные суставы чаще поражаются у больных, у которых заболевание началось в детском или подростковом возрасте. Периферические суставы вовлекаются у 10-15% больных, при этом поражаются преимущественно крупные и средние суставы нижних конечностей по типу моно- или **олигоартрита**. Могут наблюдаться артриты **грудинно-ключичный** (обычно асимметричный), **акромиально-ключичный**, нижнечелюстной и синхондроз рукоятки грудины. Периферический артрит может у 20-25% больных **пройти** бесследно.
8. Поражение сердечно-сосудистой системы — аортит, недостаточность клапана аорты, перикардит, миокардит с различными степенями нарушения **атриовентикулярной** проводимости, причем частота развития аортита и нарушений **атриовентрикулярной** проводимости значительно выше при большей длительности болезни и наличии периферического артрита.
9. Поражение легких в виде медленно прогрессирующего фиброза верхушечных сегментов легких.
10. Поражение почек наблюдается редко, в 5% случаев в виде **амилоидоза** или **IgA-нефропатии**, причем в отличие от **идиопатического IgA-нефрита** редко бывает выражена гематурия.

Клинические варианты

Центральная форма — поражение только суставов позвоночника и **крестцово-подвздошного** сочленения.

Ризомелическая форма — поражение как позвоночника, так и плечевых и тазобедренных суставов.

Периферическая форма — в одних случаях заболевание суставов конечностей предшествует поражению позвоночника, в других —

наоборот, в третьих — одновременно поражаются суставы и позвоночник. Наиболее часто страдают коленные суставы.

Вариант, сходный с РА, — поражение суставов кистей и стоп, утренняя скованность. Клинические признаки поражения позвоночника отсутствуют.

Септический вариант характеризуется остро возникающей в начале заболевания лихорадкой (до 38–39 °С), проливным потом, **артралгиями, миалгиями**, похуданием.

По клиническому течению различают:

1. медленно прогрессирующее течение (легкая форма), которое характеризуется минимальным изменением позвоночника и отсутствием полиартрита; отмечается небольшой кифоз и некоторая ригидность позвоночника; трудоспособность больных страдает мало;
2. медленно прогрессирующее течение с периодами обострения (форма средней тяжести), отличается периодическими обострениями и возможными длительными ремиссиями заболевания; полиартрит умеренно выражен, иногда отсутствует; болевой синдром умеренный; трудоспособность больных нерезко снижена;
3. быстро прогрессирующее течение (тяжелая форма), за короткое время развиваются кифоз и анкилозы; сопровождается полиартритом, выраженным болевым синдромом и значительными сдвигами в лабораторных показателях активности процесса.

Классификация

(В. И. Чепой, 1978)

Формы болезни:

1. Центральная форма — поражение только позвоночника.
2. **Ризомелическая** форма — поражение позвоночника и корневых суставов (плечевых и тазобедренных).
3. Периферическая форма — поражение позвоночника и периферических суставов (коленных, голеностопных и др.).
4. Скандинавская форма — поражение мелких суставов кистей, как при ревматоидном артрите, и позвоночника.
5. Висцеральная форма — наличие одной из перечисленных выше форм и поражение висцеральных органов (сердца, аорты, почек).

Течение:

1. Медленно прогрессирующее.
2. Медленно прогрессирующее с периодами обострения.
3. Быстро прогрессирующее (за короткое время приводит к полному анкилозу).

Стадии:

I. Начальная, **или** ранняя.

Небольшое ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника или пораженных суставах вследствие болевого синдрома. Рентгенологические изменения могут отсутствовать или могут определяться нечеткости или неровности поверхностей **крестцово-подвздошных** суставов, очаги **субхондрального** остеосклероза и **остеопороза**, расширение или сужение суставных щелей.

II. Стадия умеренных повреждений.

Умеренное ограничение движения в позвоночнике или в периферических суставах в результате развития воспаления, контрактур. Выявляется сужение крестцово-подвздошных суставных щелей или частичное **анкилозирование** указанных суставов, сужение межпозвонковых суставных щелей или признаки анкилоза истинных суставов позвоночника.

III. Поздняя стадия.

Значительное ограничение движений в позвоночнике или крупных суставах вследствие развития их анкилоза. Костный анкилоз крестцово-подвздошных **суставов**, межпозвонковых и **реберно-позвонковых** суставов с наличием **оссификации** связочного аппарата.

Степени активности

I степень — минимальная.

Боли в позвоночнике и суставах конечностей преимущественно при движении, небольшая скованность в позвоночнике по утрам; СОЭ до 20 мм/ч, СРП — слабоположительная реакция (+), ДФА до 0.22 **ЕД**.

II степень — умеренная.

Постоянные боли в позвоночнике и суставах при их поражении, умеренная скованность по утрам; СОЭ 20-40 мм/ч, СРП — положительная реакция (++) > ДФА — 0.23-0.26 **ЕД**.

III степень — выраженная.

Сильные боли в позвоночнике и суставах постоянного характера. При поражении периферических суставов могут быть **субфебрильная** температура тела, **экссудативные** изменения; СОЭ 40-50 мм/ч, СРП — **резкоположительная** реакция (+++), ДФА более 0.26 **ЕД**, фибриноген больше 65 г/л.

Степень функциональной недостаточности

I — изменение физиологических изгибов позвоночника, ограничение подвижности **позвочника и** суставов.

II — значительное ограничение подвижности позвоночника и суставов, больной вынужден менять профессию.

III — анкилоз всех отделов позвоночника и тазобедренного сустава, вызывающий полную потерю трудоспособности.

Диагностические критерии

Римские диагностические критерии

(Международный конгресс, 1961, Рим)

1. Боль в **нижнем** поясничном сегменте позвоночного столба, его **тугоподвижность**, продолжающаяся свыше 3 месяцев и не поддающаяся лечению покоем
2. Боль и тугоподвижность (скованность) грудной клетки
3. Ограничение движений поясничного **отдела** позвоночника
4. Ограничение распространенных движений и разгибания в грудном отделе позвоночника
5. **Ирит** и его осложнения
6. Рентгенологические признаки двустороннего **сакроилеита**
7. Рентгеновские признаки **синдесмофитоза; синдесмофитоз — оссификация** наружных слоев межпозвонковых дисков.

Диагноз АС считается достоверным при наличии 4 из 5 диагностических критериев или шестого критерия в сочетании с любым другим.

Институт ревматологии РАМН рекомендует устанавливать диагноз **акилозирующего спондилоартрита** на основании следующих признаков:

1. Боль в поясничной области, не проходящая в покое, облегчающаяся при движении и длящаяся более 3 месяцев.
2. Ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника в **сагитальной** и фронтальной плоскостях.
3. Ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки относительно нормальных величин согласно возрасту и полу.
4. Двусторонний **сакроилеит II-IV ст.**

Диагноз считается достоверным, если у больного имеется четвертый признак в сочетании с любым другим из первых трех.

Для определения подвижности поясничного отдела позвоночника применяются тесты:

- тест Томайера: больной наклоняется вперед и пытается достать пол вытянутыми пальцами рук, сомкнув ноги вместе и не разгибая их в коленных суставах. В норме расстояние между кончиками среднего пальца и полом составляет 0-10 **см**, а при **акилозирующем спондилоартрите** значительно больше;
- тест Шобера: при наклоне больного вперед измеряют увеличение расстояния между двумя заранее отмеченными точками (первая из них соответствует месту пересечения оси позвоночника с линией, соединяющей боковые углы ромба **Михаэлиса**, вторая — располагается на 10 см выше первой). В норме при полном сгибании это расстояние увеличивается не менее, чем

на 4-5 см, при **анкилозирующем спондилоартрите** — значительно меньше.

Дыхательную экскурсию грудной клетки измеряют на уровне IV **межреберья** на высоте вдоха и выдоха, разность между полученными цифрами в норме не должна быть меньше 5-6 см.

Более важны ранние диагностические критерии по **Мау**, которые учитывают также обнаружение антигена **HLA B₂₇** (табл. 31).

Табл. 31. Ранние диагностические критерии **анкилозирующего спондилоартрита (Мау W. и соавт.)**

Критерий	Баллы
A. Генетический	
Наличие HLA B₂₇	1.5
B. Клинические	
1. Боль в позвоночнике (воспалительного типа)	1
2. Боль в пояснице, иррадиирующая в ягодицы или по задней поверхности бедер, спонтанная или при проведении нагрузочных тестов на сacroилеальные сочленения	1
3. Боль в грудной клетке спонтанная или при сдавлении или ее офаниченная экскурсия (< 2.5 см)	1
4. Периферический артрит или боль в пятках	1
5. Передний увеит	1
6. Снижение подвижности шейного или грудного отделов позвоночника в трех плоскостях	1
C. Лабораторные	
Повышение СОЭ:	1
возраст < 50 лет:	
-м > 15 мм/ч; ж > 25 мм/ч	
возраст > 50 лет:	
-м > 20 мм/ч; ж > 30 мм/ч	
D. Рентгенологические	
Позвоночные симптомы: синдесмофиты (бочкообразная форма позвонков), квадратные позвонки (повреждения Романуса или Андерсена), поражение апофизеальных или костовертбральных суставов	1

Сумма баллов больше 3.5 указывает на наличие раннего анкилозирующего спондилоартрита.

Примечание: Боль в позвоночнике воспалительного типа рассматривается как клинический критерий, если **присутствуют** 4 из 5 характеристик:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- длительность более 3 месяцев;
- связь с утренней скованностью;
- состояние улучшается при физических упражнениях.

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличена СОЭ, на поздних стадиях болезни может стать стойко нормальной. Редко наблюдаются признаки **гипохромной** анемии и лейкоцитоз.
2. БАК: умеренное повышение содержания α_2 - и γ -глобулинов, **серомукоида, гаптоглобина, сиаловых** кислот, появление СРП.
3. Исследование крови на РФ — отрицательный результат.
4. Определение антигена **гистосовместимости HLA B27** — антиген обнаруживается у **81-97%** больных.
5. **Сцинтиграфия крестцово-подвздошных** сочленений — производится с помощью технеция **пирофосфата**; повышенное его накопление отмечается даже при **начальном сакроилеите** со слабо выраженными воспалительными явлениями, еще до развития рентгенологических изменений.

Инструментальные исследования

Рентгеновское исследование:

1. Самый важный и ранний признак АС — рентгенологические симптомы двустороннего **сакроилеита**. Вначале может быть изменен один сустав, через несколько **месяцев** — в процесс вовлекается и второй. Первый признак сакроилеита — нечеткость костных краев, образующих сустав, суставная щель кажется более широкой. Позже возникают краевые эрозии, контуры суставных поверхностей «изъеденные», неровные, суживается суставная щель. Параллельно развивается **периартикулярный** склероз, в дальнейшем — анкилоз и облитерация сустава.
2. Образование костных мостиков (**синдесмофитов**) между прилежащими позвонками вследствие **оссификации** периферических отделов межпозвонковых дисков. Раньше всего они возникают у границы грудного и поясничного отделов позвоночника на боковой поверхности. При распространенном образовании синдесмофитов во всех отделах позвоночника появляется симптом «бамбуковой палки».
3. Передний спондилит — деструктивные изменения верхних и нижних отделов передней поверхности позвонков, вследствие чего устраняются их вогнутые поверхности на боковых рентгенограммах (квадратные, «обструганные» позвонки).
4. Изменения на рентгенограммах периферических суставов напоминают РА, но эрозии выражены меньше, сочетаются с краевым периоститом в виде **усиков, остеопороз** выражен мало, изменения часто асимметричны.
5. Другие рентгенологические признаки: эрозии, склерозирование, анкилоз лобкового симфиза, **грудино-реберных, грудино-ключичных** сочленений, **периостальные** костные разраста-

ния (на седалищной бугристости); эрозии пяточной кости.

6. При наличии **энтезопатий** — очаги деструкции костной ткани в местах прикрепления к пяточной кости пяточного сухожилия и подошвенного апоневроза.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид, сиаловые кислоты**, фибрин, мочевая кислота, СРП. *
3. Исследование крови на РФ.
4. Рентгенография поясничного, крестцового и грудного отделов позвоночника.
5. Определение в крови антигена В27 системы **гистосовместимости HLA**.
6. **Сцинтиграфия крестцово-подвздошных сочленений**.

Примеры формулировки диагноза

1. Анкилозирующий **спондилоартрит** (болезнь Бехтерева), центральная форма, медленно прогрессирующее течение, I стадия, I ст. активности, **ФН_I**.
2. Болезнь Бехтерева, **ризомелическая** форма, медленно прогрессирующее **течение**, II стадия, III ст. активности, **ФН_{II}**.
3. Болезнь Бехтерева, висцеральная форма, недостаточность аортального клапана, **миокардиодистрофия** Но, **иридоциклит**, II стадия, II ст. активности, быстро прогрессирующее течение, **ФН_{II}**.

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) обычно начинается в возрасте 9-16 лет, мальчики болеют в 6 раз чаще, чем девочки.

Диагностические критерии ЮАС (Garmish-Partenkirchen)

Основные критерии

1. Асимметричный **пауциартрит** (< 5 суставов), преимущественно нижних конечностей в дебюте заболевания (в первые 3 месяца).
2. **Энтезопатия**.
3. Болезненность остистых отростков поясничных позвонков или боли в **пояснично-крестцовой** области.
4. Острый иридоциклит

Дополнительные критерии

1. Полиартрит (> 4 суставов в дебюте заболевания).
2. Мужской пол.

3. Дебют болезни в возрасте старше 6 лет.
4. Выявление **HLA B27**.
5. Семейный анамнез — наличие заболеваний из группы **серонегативных спондилоартритов**, ассоциированных с **HLA B27**.

Два больших или 1 большой + 1 малый критерий соответствуют вероятному ЮАС. То же + рентгенологически подтвержденный **спондилоартрит** соответствуют определенному ЮАС.

При оценке симптоматики ЮАС следует учесть особенности течения заболевания:

- начало — чаще всего с периферического артрита нижних конечностей (в основном, поражение коленных и тазобедренных суставов);
- симптомы поражения **позвоночника** появляются позже, через несколько лет;
- $U^{1/3}$ больных в начале болезни развивается острый передний увеит;
- рентгенологическое исследование **крестцово-подвздошных** суставов может быть малоинформативным из-за наличия у детей зон роста в эпифизах крестца, что напоминает **сакроилеит**.

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориатический артрит (псориатическая артропатия) — хроническое воспалительное заболевание суставов, ассоциированное с псориазом. Заболевание относится к группе **серонегативных** спондилоартритов и развивается у 5-7% больных псориазом.

Этиология и патогенез псориатического артрита неизвестны. Наибольшее значение придается генетическим и аутоиммунным механизмам, а также **средовым** факторам, в качестве которых выступает инфекция.

Участие наследственных факторов подтверждается тем, что у 40% близких родственников больных псориазом выявляется суставный синдром (Gladman, 1992), а также обнаружением у больных **HLA-типов B₁₃, B₁₆, B₁₇, B₂₇, B₃₈, B₃₉, DR₄, DR₇**.

О роли иммунных механизмов говорят отложение иммуноглобулинов в коже и в синовии пораженных суставов, увеличение уровня **IgA** и **IgG** и выявление в крови больных ЦИК, а также антител к компонентам кожи и антиядерных антител в крови больных, уменьшение **Т-супрессорной** функции лимфоцитов. В ряде случаев обнаруживается дефицит **Т-хелперной** функции.

Обсуждается, но не доказана окончательно роль вирусной, стрептококковой инфекции в развитии заболевания.

Клиническая картина

У 70% больных суставный синдром проявляется кожными проявлениями псориаза, у 15-20% бо. ВОВ предшествует поражению кожи (иногда пациентов поражения суставов и кожи начина.

Начало псориатического артрита может (общая слабость, **миалгии, артралгии**) или остр подагрический или септический артрит с резкими вах и их выраженной отечностью). У 20% больных быть неопределенным, проявляясь лишь **артралгиями**.

В начале псориатического артрита наиболее часто **поражаются дистальные, проксимальные межфаланговые** суставы пальцев кистей, коленные и реже — пястно- и плюснефаланговые, плечевые суставы. Боли в пораженных суставах наиболее выражены в покое, ночью, рано утром, несколько уменьшаются днем при движениях, сопровождаются утренней скованностью.

Как правило, суставы поражаются в виде моно- и **олигоартрита**. Псориатическому артриту свойственно вовлечение в дебюте болезни суставов-исключений для ревматоидного артрита — **межфалангового** сустава I пальца и проксимального **межфалангового** сустава V пальца. Характерно поражение всех суставов одного пальца кисти, что сопровождается **тендовагинитом** сгибателей, и пораженный палец приобретает **сосискообразную** форму. Наиболее это типично для пальцев стоп. Кожа над пораженными суставами имеет багрово-синюшную окраску.

Выделяют 5 клинических форм псориатического артрита (Moll, Wright, 1973).

1. Асимметричный **олигоартрит**.
 2. Артрит дистальных межфаланговых суставов.
 3. Симметричный ревматоидноподобный артрит.
 4. **Мутилирующий** (обезображивающий) артрит.
 5. Псориатический спондилит.
-
1. Псориатический асимметричный олигоартрит — наиболее частая форма поражения суставов при псориазе (70% всех форм псориатического артрита).
 2. Артриты дистальных межфаланговых суставов — самое типичное проявление псориатического артрита, но обычно редко бывает изолированным, а чаще сочетается с поражением других суставов.
 3. Симметричный ревматоидноподобный артрит — эта форма характеризуется поражением **пястно-фаланговых** и проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. В отличие от РА, для этой формы псориатического артрита характерна беспорядочная деформация суставов, при этом длинные оси пальцев направлены в разные стороны (для РА

характерна однонаправленная локтевая **девитация** пальцев кистей).

4. **Мутилирующий** (обезображивающий) артрит характеризуется тяжелым деструктивным артритом **дистальных** отделов конечностей, прежде всего пальцев кистей и стоп. При этом развивается **остеолиз** и пальцы укорачиваются, деформируются. Часто эта форма **псориатического** артрита сочетается с поражением позвоночника. **Мутилирующая** форма чаще наблюдается у больных с тяжелыми кожными проявлениями псориаза.
5. **Псориатический** спондилит наблюдается у 40–45% больных и обычно **сочается** с периферическим артритом. Клиническая картина очень похожа на клинику болезни Бехтерева (воспалительные боли в поясничном отделе позвоночника, последовательный переход воспалительного процесса на грудной, шейный отделы, **реберно-позвоночные** суставы, развитие «позы **просителя**»). Однако возможны отличия от болезни Бехтерева — не всегда процесс последовательно переходит от поясничного отдела к верхним отделам позвоночника, не всегда резко ограничена подвижность позвоночника, возможно вообще бессимптомное течение спондилита.

Наряду с поражением суставов могут наблюдаться мышечные и **фасциальные** боли, поражение **грудинно-ключичных, акромиально-ключичных** суставов, **ахиллобурсит, подпяточный бурсит**, поражение глаз (конъюнктивит, **иридоциклит**), очень редко **амилоидоз** почек.

Злокачественная форма псориатического артрита наблюдается очень редко и характеризуется следующими признаками:

- тяжелым **псориатическим** поражением кожи, суставов позвоночника;
- **гектической** лихорадкой;
- истощением больного;
- генерализованным полиартритом с резко выраженными болями и развитием фиброзных анкилозов;
- генерализованной **лимфаденопатией**;
- поражением сердца, почек, печени, нервной системы, глаз.

Диагностические критерии

(по Mathies).

1. Поражение дистальных **межфаланговых** суставов кистей и стоп, в частности, больших пальцев стоп. Суставы болезненны, припухшие, кожа над ними синюшная или багрово-синюшная.
2. Одновременное поражение **пястно-фалангового** или **плюсне-фалангового** проксимального и **дистального межфалангового**

суставов одного и того же пальца, что обуславливает его диффузную припухлость (**«палец-сосиска»**).

3. Раннее поражение большого пальца стопы.
4. **Талалгия** (боли в **пятках**).
5. Наличие кожных **псориатических** бляшек, поражения ногтей (симптом «наперстка», помутнение **ногтевых** пластинок, их продольная и поперечная **исчерченность**).
6. Случаи псориаза у родственников.
7. Отрицательные реакции на РФ.
8. Рентгенологические проявления: **остеолиз** с **разноосевыми** смещениями костей, **периостальные** наложения, отсутствие околосуставного **остеопороза**.
9. Рентгенологические признаки **паравертебральных** оссификаций (**кальцификации**).
10. Клинические или рентгенологические признаки **сакроилеита**.

Диагноз **псориатического** артрита достоверен при наличии 3 критериев, причем среди них должен быть обязательно S, 6 или 8-й критерии. При выявлении РФ для подтверждения диагноза необходимы еще 2 критерия, и среди этих **5** критериев обязательно должны быть **5-й** и 8-й.

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличение **СОЭ**, лейкоцитоз, **гипохромная** анемия.
2. БАК: повышение уровня **серомукоида**, фибриногена, **сиаловых** кислот, кислой **фосфатазы**, α_2 - и γ -глобулинов.
3. Исследование крови на РФ — **отрицательный** результат.
4. Исследование крови на антигены **гистосовместимости** — определяется антиген **HLA B₂₇**.
5. Исследование синовиальной жидкости — высокий **цитоз** (более $5 \cdot 10^9/\text{л}$), **нейтрофилез**, **муциновый** сгусток рыхлый, вязкость низкая.

Табл. 32. Диагностические критерии и критерии исключения псориатического артрита Института ревматологии РАМН (1989)

Критерии		Баллы
/-. Диагностические критерии		
1. Псориаз		
• псориатические высыпания на коже		+5
• псориаз ногтевых пластинок		+2
• псориаз кожи у ближайших родственников		+1
2. Артрит дистальных межфаланговых суставов пальцев кистей		+5
3. Артрит трех суставов одного и того же пальца (осевое поражение)		+5
4. Разнонаправленные подвывихи пальцев рук		+4
5. Асимметричный хронический артрит		+2
в. Багрово-синюшное окрашивание кожи над пораженными суставами со слабой пальпаторной болезненностью		+5
7. Сосискообразная деформация пальцев стоп		+3
8. Параллелизм течения кожного и суставного синдромов		+4
9. Боль и утренняя скованность в любом отделе позвоночника, сохраняющаяся не менее 3 месяцев		+1
10. Серонегативность по РФ		+2
11. Акральный остеолит		+5
12. Анкилоз дистальных межфаланговых суставов кистей и/или плюсофаланговых суставов		+5
13. Рентгенологические признаки определенного сакроилита		+2
14. Синдесмофиты или паравертебральные оссификаты		+4
//-. Критерии исключения		
1. Отсутствие псориаза		-5
2. Серопозитивность по РФ		-5
3. Ревматоидные узелки		-5
4. Тофусы		-5
5. Тесная связь суставного синдрома с кишечной или урогенитальной инфекцией		-5

Примечание: при сумме баллов 16 устанавливается диагноз **псориатический** артрит классический; 11-15 — **псориатический** артрит определенный; 8-10 — псориатический артрит вероятный; 7 баллов и меньше — диагноз псориатического артрита отвергается.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов: эрозии на краях суставных поверхностей костей с последующим распространением на центральную часть сустава, сужение суставной щели, зазубренный корковый слой, диффузный **остеопороз** всей кости и остеолит концевой фаланги; **патогномонично** развитие анкилозов всех суставов одного и того же пальца, поражение **крестцово-подвздошных** сочленений, развитие грубых **паравертебральных оссификатов (кальцификатов)**.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок и белковые фракции, **серомукоид**, фибрин, **сиаловые** кислоты, СРП, кислая **фосфатаза**.
3. Исследование крови на РФ.
4. Исследование крови на антигены **гистосовместимости**.
5. Рентгеновское исследование суставов.
6. Консультация дерматолога.

РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Реактивные артриты (РеА) — «стерильные» негнойные артриты, развивающиеся в ответ на **внесуставную** инфекцию, при которой предполагаемый этиологический инфекционный агент не выделяется из сустава при использовании обычных питательных сред.

Термин «реактивный артрит» предложен **Anhoven** и соавт. в 1969 г. В настоящее время установлено, что при РеА в суставных тканях выявляются антигены микробов (**иерсинии**, сальмонеллы, **хламидии**). Однако, появились сообщения, что при РеА могут выделяться из суставных тканей и микроорганизмы, способные к размножению в культуре клеток.

В настоящее время предлагается относить к РеА только артриты, связанные с кишечной и мочеполовой инфекцией и ассоциированные с антигеном **HLA B₂₇**, при этом ревматоидный фактор в сыворотке крови не обнаруживается.

Этиология

В зависимости от этиологии различают две группы **РеА**:

- **постэнтероколитические** (возбудители: **иерсиния** — серотипы 03 и 09; сальмонелла — чаще *Salmonella thyphimurium*; **шигелла** — дизентерийная палочка, чаще *Shigella Flexneri*; **кампилобактер**; **кlostридия**); при остром **иерсиниозе** РеА развивается в 20%, при **сальмонеллезе** — в 2-7.5%, при **шигеллезе** — в 1.5%, при **кампилобактериозе** — менее чем в 1% случаев.
- **урогенитальные** (возбудители: **хламидии** — серотипы Д-К; **уреаплазма**; а также ассоциированные с ВИЧ-инфекцией).

Патогенез

Согласно **иммуногенетической** теории РеА возникает у лиц с генетической предрасположенностью как результат чрезмерного иммунного ответа организма на микробные антигены, которые циркулируют в крови и **персистируют** также в синовиальной жид-

кости и суставных **тканях**. В синовиальной жидкости и синовиальной ткани обнаруживаются антигены **иерсиний**, сальмонелл, **хламидий**, а также **рибосомальная** РНК и ДНК хламидий. **Существование** в суставах антигенов **урсаплазмы** при РсА пока не доказано. При **постэнтероколитических** РсА проникновению антигенов в кровь, а затем и в суставы, способствует повышение проницаемости воспаленной кишечной стенки для микробов и антигенов. При **хламидийных** РеА микроорганизм и, соответственно, его антигены **распространяются** по организму фагоцитами крови.

В ответ на антигены микроорганизмов образуются **антитела**, которые определяются как в крови, так и в синовиальной жидкости. В дальнейшем формируются иммунные **комплексы**, откладывающиеся в синовиальной оболочке, и развивается иммунное воспаление суставов. Большую роль в развитии РеА играют также **цитотоксические Т-лимфоциты**.

Тесная связь РеА с антигеном **HLA B₂₇** указывает на важную роль генетических факторов в происхождении заболевания. Возможно, **HLA B₂₇** является рецептором для микроорганизмов, что способствует их миграции по организму. Кроме того, **HLA B₂₇** связывает пептиды микробов и представляет их **цитотоксическим Т-лимфоцитам**. Не исключено, что при РеА этот механизм нарушен и микроорганизм получает возможность **персистировать**. Важным патогенетическим фактором является также микробная мимикрия (т.е. сходство антигенов **микроорганизма** и **HLA B₂₇**), в результате чего иммунный ответ направлен не только против микроорганизма, но и против собственных суставных тканей.

Общие диагностические признаки реактивных артритов

1. Предшествующие или одновременно развившиеся уретрит или диарея.
2. Поражение глаз (конъюнктивит, ирит).
3. Асимметричный артрит нижних конечностей (как правило, поражаются коленные, голеностопные суставы и суставы пальцев стоп, причем процесс носит моно- или **олигоартикулярный** характер).
4. **Сосискообразная деформация** пальцев стоп.
5. Частое поражение ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза с выраженными болями.
6. Артрит большого пальца стопы, боль и припухлость в области пяток.
7. Отсутствие РФ в крови.
8. Наличие HLA B₂₇.
9. Асимметричный **сакроилеит**.
10. Рентгенологические признаки пяточных шпор, периостита мелких костей стоп, **паравертебральной оссификации**.

РеА **склонны** к полному обратному развитию на протяжении 4-6 месяцев, но **могут** рецидивировать и даже приобретать хроническое течение с вовлечением все большего количества суставов.

Диагностика иерсиниозного РеА

По данным Института ревматологии РАМН **63% постэнтероколитических** РеА связаны с иерсиниозной инфекцией. Основными диагностическими признаками иерсиниозного РеА являются следующие проявления.

1. **Иерсиниозный** РеА чаще бывает у **женщин**, хотя **иерсиниозный** энтероколит возникает одинаково часто у мужчин и женщин.
2. Артриту предшествует энтероколит, который чаще проявляется кратковременной диареей, болями в правой подвздошной области (вследствие терминального **илеита** или **мезоденита**).
3. Артрит развивается через 1-Я недели после энтероколита, иногда одновременно с ним, и сопровождается **уртикарными, макулопапулезными** высыпаниями на туловище, конечностях, часто в области крупных суставов, появляется узловатая эритема в области голеней.
4. Начало артрита обычно острое, локализация его преимущественно в области суставов нижних конечностей, что типично для РеА вообще (см. выше), но возможно вовлечение запястий, локтей, пальцев рук.
5. Наблюдаются **тендовагиниты**, в том числе ахиллова сухожилия, бурситы.
6. Возможно развитие **внесуставных** проявлений — **эписклерита**, конъюнктивита, **ирита**, миокардита, перикардита.
7. В остром периоде повышается температура тела до 38-39^оС, наблюдается лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ.
8. Длительность артрита составляет около 4 месяцев, у 70% больных наступает полное излечение, у 30% больных развивается хронический **серонегативный** (по РФ) неэрозивный артрит крупных и средних суставов и/или медленно прогрессирующий **сacroилеит**.
9. Если артрит развился в сроки 7-14 дней от начала заболевания, то в крови определяются антитела к **иерсиниям**, диагностически значимыми являются титры не ниже 1:160.

Лабораторные данные

1. ОАК: повышение СОЭ, возможны признаки анемии, лейкоцитоз.
2. БАК: повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, **серомукоида, сиаловых** кислот, появление СРП.

3. Бактериологическое и серологическое **подтверждение** инфекции. Диагностические критерии **иерсиниозной** инфекции — выделение **копрокультуры** и возрастающий титр антител к **иерсиниям**, определяемый методом РПГА (диагностический титр 1 : 160 и выше), дизентерии — выделение копрокультуры **шигелл**, реакция непрямой **геммагглютинации** со стандартными **эритроцитарными диагностикумами** в титре 1 : 200 и выше (установлено, что **артритогенными** свойствами обладает штамм **Флекснера**), **сальмонеллезного** и **кампилобактериального** РеА — определение титров антител в крови, реже — исследование копрокультуры (ко времени развития РеА она может быть отрицательна).
4. Исследование синовиальной жидкости: воспалительный характер — жидкость мутная, желтоватая, вязкость низкая, количество лейкоцитов $(2-100) \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилов** более 50%, **муциновый** сгусток хлопьевидный, выявление специфических антител.
5. Исследование антигенов системы **HLA** — выявляется тип **B₂₇**.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, фибрин, мочева кислота.
3. Рентгенография суставов.
4. Исследование синовиальной жидкости.
5. Исследование копрокультуры и серологические исследования для выявления возбудителя.
6. Исследование антигенов системы **гистосовместимости HLA** и ревматоидного фактора.

СИНДРОМ РЕЙТЕРА

Синдром (болезнь) Рейтера — **сочетанное** поражение мочеполовых органов (обычно в форме неспецифического **уретропростатита**), суставов (реактивный **олиго-** или моноартрит) и глаз (конъюнктивит), развивающееся одновременно или последовательно.

Этиология

Наиболее частым возбудителем заболевания является **грам-отрицательная** бактерия **Chlamydia trachomatis**. **Хламидии** — облигатные внутриклеточные паразиты, имеющие размеры 250-300 нм. При неблагоприятных условиях (воздействие антибиотиков, **химиопрепаратов** и пр.) **хламидии** могут трансформироваться в **L-формы**, которые обладают наименьшей способностью к **анти-**

генному раздражению **иммунокомпетентных** клеток и способны к длительному **внутриклеточному** паразитированию. Все это способствует хроническому течению инфекции. Это наиболее распространенная инфекция, передаваемая половым путем и являющаяся в 60% случаев причиной негонорейных уретритов у мужчин. **Хламидийные** уретриты имеют рецидивирующее или хроническое течение. У женщин **хламидии** вызывают хронический цервицит, сальпингит, **аднексит**, цистит. Женщины, страдающие этими заболеваниями, являются носителями хламидии, но сами редко болеют **урогенными** артритами.

Chlamydia trachomatis передается половым и неполовым (бытовое заражение) путем и обнаруживается **внутриклеточно** в эпителии уретры, конъюнктивы и цитоплазме клеток синовии.

Синдром Рейтера может вызываться **шигеллами**, сальмонеллами, **иерсиниями** и развиваться после перенесенного энтероколита. Некоторые специалисты указывают, что **уреоплазма** может вызвать болезнь Рейтера. Имеет значение наследственная предрасположенность, маркером которой является антиген **гистосовместимости HLA — B27** (у 75-95% больных).

Патогенез

При половом заражении в мочеполовых органах (уретра, простата, **цервикальный** канал матки) развивается очаг воспаления, откуда хламидии распространяются в различные ткани, в том числе и суставные. Затем развивается **аутоаллергия**, от выраженности которой зависит характер течения болезни.

Выделяют 2 стадии **заболевания**: первая — инфекционная, характеризуется наличием хламидии в уретре; вторая — иммунопатологическая, сопровождающаяся развитием **иммунокомплексной** патологии с поражением синовиальных суставов и конъюнктивы.

Уретро-окуло-синовialный синдром могут вызвать и другие микроорганизмы — **иерсиния**, сальмонелла, **шигелла**. Предлагается выделять две формы заболевания: *спорадическую (болезнь Рейтера)* (клиническим проявлениям предшествует венерическое заражение, а этиологический фактор выявляется у 65-70% больных) и *эпидемическую*, или **постэнтероколитическую** (артриту, уретриту, конъюнктивиту предшествует энтероколит различной природы — дизентерийной, **иерсиниозной**, **сальмонеллезной**, недифференцированной). Постэнтероколитическую форму некоторые авторы называют синдромом Рейтера.

Предполагается, что хламидии, **шигеллы**, сальмонеллы, **иерсинии**, **уреоплазмы** имеют определенные антигенные структуры, вызывающие своеобразный иммунный ответ организма в виде **уретро-окуло-синовialного** синдрома у генетически предрасположенных лиц.

При длительности болезни до 6 мес ее определяют как острое течение, до 1 года — затяжное, более 1 года — хроническое.

Клиническая картина

1. Заболевают преимущественно молодые мужчины в возрасте 20–40 лет (80% случаев), реже — женщины, чрезвычайно редко — дети. Начало заболевания чаще всего проявляется поражением мочеполовых органов (уретрит, **цистит**, простатит) через несколько дней (иногда месяц) после полового заражения или перенесенного энтероколита. Уретрит проявляется неприятными ощущениями при мочеиспускании, жжением, зудом, гиперемией вокруг наружного отверстия мочеиспускательного канала, скудными выделениями из уретры и влагалища. Выделения обычно имеют слизистый характер. Следует отметить, что уретрит не бывает чрезвычайно выраженным, как, **например**, при гонорее и может проявиться только небольшими **слизисто-гнойными** выделениями из уретры или только дизурией по утрам. Возможно даже отсутствие **дизурических** явлений. У 30% мужчин **урогенитальный хламидиоз** протекает бессимптомно. У таких больных часто имеется лишь инициальная **лейкоцитурия** или увеличение количества лейкоцитов в окрашенном по Граму мазке, взятом с тампона, введенного на **глубину** 1–2 см в переднюю часть уретры.
2. Поражение глаз наступает вскоре после уретрита, чаще проявляется конъюнктивитом, реже **иритом**, **иридоциклитом**, **увеитом**, ретинитом, **ретробульбарным невритом**, кератитом. Следует отметить, что конъюнктивит может быть слабовыраженным, продолжаться 1–2 дня и остаться незамеченным.
3. Ведущим признаком болезни является поражение суставов, которое развивается через **1–1.5** мес. после острой мочеполовой инфекции или ее обострения. Наиболее характерен асимметричный артрит с вовлечением суставов нижних конечностей — **коленных**, голеностопных, **плюснефаланговых**, **межфаланговых**. Боли в суставах усиливаются ночью и утром, кожа над ними **гиперемирована**, появляется выпот. Характерно «лестничное» (снизу вверх) последовательное вовлечение суставов через несколько дней. Именно для **урогенного** артрита (болезни Рейтера) **патогномоничны периартикулярный отек** всего пальца и **сосискообразная деформация пальцев** с синюшно-багровой окраской кожи, а также псевдоподагрическая симптоматика при вовлечении суставов большого пальца стопы (Э. Р. Агабабова, 1997).
Достаточно часто наблюдаются воспаление ахиллова сухожилия, бурситы в области пяток, что проявляется сильными пяточными болями. Возможно быстрое развитие пяточных шпор.
У некоторых больных могут появиться боли в позвоночнике и развиваться **саркоилеит**.
В. А. Насонова (1995) указывает, что более чем у **50%** больных отмечается полное исчезновение суставной симптоматики, у

30% — рецидивы артрита, у 20% артрит приобретает хроническое течение с ограничением функции суставов и атрофией прилежащих мышц. У некоторых больных развивается **плоскостопие** как исход поражения суставов предплюсны. Суставы верхних конечностей поражаются редко.

4. У 30-50% больных поражаются слизистые оболочки и кожа. На слизистой оболочке полости рта и в области головки полового члена появляются болезненные язвы, развивается **баланит** или **баланопостит**. Характерны стоматит, глоссит. Поражение кожи характеризуется появлением небольших красных папул, иногда **эритематозных** пятен. Чрезвычайно характерна **кератодермия** — сливные **очаги** гиперкератоза на фоне гиперемии кожи с трещинами и шелушением преимущественно в области стоп и ладоней. Очаги гиперкератоза могут наблюдаться на коже лба, туловища.
5. **Возможны** безболезненное увеличение лимфоузлов, особенно паховых; у 10-30% больных признаки поражения сердца (**миокардиодистрофия**, миокардит), поражение легких (очаговая пневмония, плеврит), нервной системы (полиневриты), почек (нефрит, **амилоидоз почек**), длительная **субфебрильная** температура **тела**.

Диагностические критерии

Приводятся в изложении Э. Р. Агабабовой (1997).

1. Наличие хронологической связи между мочеполовой или кишечной инфекцией и развитием симптомов артрита и/или конъюнктивита, а также поражений кожи и слизистых оболочек.
2. Молодой возраст заболевших.
3. Острый асимметричный артрит преимущественно суставов нижних конечностей (особенно суставов пальцев **ног**) с **энтезопатиями** и пяточными бурситами.
4. Симптомы воспалительного процесса в мочеполовом тракте и обнаружение **хламидий** (в 80-90% случаев) в **соскобах** эпителия мочеиспускательного канала или канала шейки матки.

При отсутствии хламидий в соскобах эпителия мочеиспускательного канала шейки матки **серонегативный** артрит можно расценивать как **хламидийный**, если имеются признаки воспаления **урогенитальной** сферы, и в сыворотке крови обнаруживаются **хламидийные** антитела в титре 1:32 и более.

Лабораторные данные

1. **ОАК**: признаки небольшой **гипохромной** анемии, умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ.
2. Анализ мочи. **Лейкоцитурия** в пробах по **Нечипоренко**, **Аддис-Каковскому**, в **трехстаканной** пробе лейкоциты преимуще-

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня **α_2 -** и **β -глобулинов, сialовых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гемагглютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью **полимеразно-цепной** реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (**А. П. Ремезов**, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный **околосуставный остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; патогномоничными являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у **30-50%** больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. **Рентгенография** суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня **α_2 -** и **β -глобулинов**, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными флюорохромом, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **геммагглютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (А. П. Ремезов, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный околосуставный **остеопороз**, **асимметричное** сужение суставных щелей, при **длительном** течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномичными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у **30-50%** больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые кислоты**, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня α_2 - и β -глобулинов, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гематтлютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (А. П. Ремезов, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный околосуставный **остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномичными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии гоноснефаланговых суставов, у 30-50% больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня α_2 - и β -глобулинов, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гемагглютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью **полимеразно-цепной** реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (А. П. Ремезов, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный околоуставный **остеопороз**, **асимметричное** сужение суставных щелей, при **длительном** течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномоничными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии гоппоснефаланговых суставов, у **30-50%** больных — признаки **сакроилита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня О2- и **β-глобулинов, сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, **конъюнктивы**, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными **антителами**, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих **антител**. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой гемагглютинации и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (**А. П. Ремезов**, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA В₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный **околосуставный остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении — **эрозивно-деструктивные изменения**, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномичными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у **30-50%** больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. **Анализ** кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня **α_2 -** и **β -глобулинов, сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки **уретры, цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гематтлютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью **полимеразно-цепной** реакции. Тест имеет видовую **специфичность**, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (А. П. Ремезов, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, количество лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный околоуставный **остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при **длительном** течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномичными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у **30-50%** больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня α_2 - и β -глобулинов, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки **уретры**, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гемагглютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции. Тест имеет видовую **специфичность**, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (**А. П. Ремезов**, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный околоуставный **остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномичными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у 30-50% больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня **α_2 - и β -глобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гемагглютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (**А. П. Ремезов**, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** ступок рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов **выявляет** несимметричный **околосуставный остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномоничными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у 30-50% больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня **α_2 -** и **β -глобулинов, сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, **конъюнктивы**, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гемагглютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (**А. П. Ремезов**, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный околоуставный **остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении — **эрозивно-деструктивные изменения**, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномичными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых суставов**, у 30-50% больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня α_2 - и β -глобулинов, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из синовиальной жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (5-15%). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гематтлютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью **полимеразно-цепной** реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (А. П. Ремезов, 1995). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов **выявляет** несимметричный околоуставный **остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при **длительном** течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномичными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у 30-50% больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по Нечипоренко, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид, сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

ственно в первой порции мочи.

3. Исследование секрета простаты — более 10 лейкоцитов в поле зрения, уменьшение количества **лецитиновых** зерен.
4. БАК: повышение уровня α_2 - и β -глобулинов, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появление СРП. РФ отрицательный.
5. Обнаружение **хламидийной** инфекции. Производится цитологическое исследование **соскобов** слизистой оболочки уретры, **цервикального** канала, конъюнктивы, а также спермы и сока предстательной железы. **Соскоб** производится ложечкой **Фолькмана** или специальными стерильными щеточками. Хламидий имеют **тропность** к цилиндрическому эпителию мочеполовых путей, поэтому **соскоб** должен быть сделан так, чтобы в нем присутствовали эти клетки. Содержимое **соскоба** распределяется на предметном стекле, фиксируется метанолом и окрашивается по **Романовскому-Гимзе**, хламидий обнаруживаются в виде внутриклеточных включений. Для приготовления препаратов из **синовиальной** жидкости ее центрифугируют 10 минут и осадок промывают раствором **Хенкса**. Суспензию помещают на стекло и окрашивают по Романовскому-Гимзе. Эта окраска имеет небольшую достоверность (**5-15%**). Более перспективна люминесцентная бактериоскопия хламидий при окраске препарата моноклональными антителами, мечеными **флюорохромом**, т.е. метод флюоресцирующих антител. Чувствительность метода 95%. **Хламидийные** антитела в крови можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции непрямой **гемагглютинации** и **иммунофлюоресцентного** анализа. Серологические тесты являются вспомогательными, так как у 50% больных из-за низкой **иммуногенности** антитела не обнаруживаются. Лучшим методом диагностики хламидийной инфекции является ДНК-диагностика с помощью полимеразно-цепной реакции. Тест имеет видовую специфичность, сравнимую с методом культуры клеток и имеет чувствительность 10 молекул ДНК любого вида хламидий (**А. П. Ремезов, 1995**). При подозрении на **энтероколитическую** форму болезни Рейтера с помощью бактериологических и серологических методов следует исключить **сальмонеллезную, шигеллезную, иерсиниозную** инфекции.
6. Исследование синовиальной жидкости — изменения воспалительного типа: **муциновый** сгусток рыхлый, **количество** лейкоцитов $10-50 \cdot 10^9/\text{л}$, **нейтрофилы** составляют более 70%, обнаруживаются **цитофагоцитирующие** макрофаги, **хламидийные** антигены и антитела, высокий уровень комплемента, ревматоидный фактор не определяется.
7. Выявляется **носительство HLA B₂₇**.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов выявляет несимметричный околосуставный **остеопороз**, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении — **эрозивно-деструктивные** изменения, вследствие периостита — пяточные шпоры и изолированные шпоры на теле одного-двух позвонков; **патогномоничными** являются шпоры пястных костей и их эрозии, периоститы пяточных костей и фаланг пальцев стоп, асимметричные эрозии **плюснефаланговых** суставов, у 30-50% больных — признаки **сакроилеита**, чаще одностороннего.

Программа обследования

1. ОАК.
2. Анализ мочи по **Нечипоренко**, **трехстаканная** проба.
3. Анализ кала на сальмонеллы, **шигеллы**.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, мочевины, СРП.
5. Исследование крови на РФ, определение типа **HLA**.
6. Рентгенография суставов.
7. Исследование синовиальной жидкости.
8. Обнаружение **хламидийной** инфекции в **соскобах** уретры и антител к **хламидиям** в сыворотке крови.
9. Определение антител к **иерсиниям** в сыворотке крови.

АРТРИТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИНФЕКЦИЕЙ

Артриты, связанные с инфекцией — заболевания суставов, при которых четко прослеживается или с высокой долей вероятности предполагается связь развития суставного поражения с определенным инфекционным началом (Э. Р. Агабабова, 1989).

Выделяют следующие этиологические группы (*рабочая классификация и номенклатура ревматических болезней*, принятая 06.12.88 Президиумом Всероссийского научного общества ревматологов).

1. Инфекционные артриты:
 - 1.1. Бактериальные (**стафило-, стрепто-, гонококковые, бруцеллезные, микобактериальные** — туберкулезные и др.).
 - 1.1.1. **Лаймовская** болезнь.
 - 1.1.2. Болезнь **Уиппла**.
 - 1.2. Вирусные (при краснухе, эпидемическом паротите, ветряной оспе и др.).
 - 1.2.1. Карельская лихорадка.
 - 1.3. Грибковые.
 - 1.4. Паразитарные.
2. Реактивные артриты:
 - 2.1. **Постэнтероколитические** (**шигеллез, иерсиниоз, сальмонеллез** и др.).
 - 2.2. **Урогенитальные** (исключая болезнь Рейтера и гонорею).
 - 2.3. После носоглоточной инфекции.
 - 2.4. После кишечного шунтирования.
 - 2.5. После других инфекций.
 - 2.6. Поствакцинальные.

Артрит инфекционный — быстро развивающееся воспалительно-деструктивное поражение сустава, связанное с проникновением в него микробов.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ АРТРИТЫ

Бактериальные артриты — развиваются вследствие проникновения бактериальных агентов в полость сустава: чаще гематогенным (из полости рта, нижних отделов дыхательных путей, кожи, мочеполового тракта, очагов остеомиелита), реже **лимфогенным** (при околосоуставной локализации остеомиелита, гнойников в подкожной жировой клетчатке и т. д.) путем; при пункции, хирургических вмешательствах на суставах.

Этиология

Бактериальные артриты вызываются **грамположительными** кокками (золотистый стафилококк, **пиогенный** стрептококк, стрептококк зеленающий, пневмококк), **грамотрицательными** бактериями (кишечная палочка, сальмонеллы, **псевдомонас**), анаэробами (**клостридии**, **фузобактерии**), смешанной флорой.

Патогенез

Основными **патогенетическими** факторами являются:

- развитие воспалительного процесса в суставе под непосредственным влиянием бактерий;
- формирование с бактериальными компонентами комплексов антиген-антитело, которые активируют систему комплемента и вызывают **иммуновоспалительный** процесс;
- хемотаксис **нейтрофильных** лейкоцитов и высвобождение из синовиальной оболочки медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли, **интерлейкинов** и др.) под влиянием бактериальных токсинов и иммунных комплексов;
- активация фагоцитоза бактерий лейкоцитами и высвобождение при этом **лизосомальных протеолитических** ферментов, которые вызывают деструкцию синовиальной оболочки, хряща, костей;
- стимуляция метаболизма **арахидоновой** кислоты, высвобождение **провоспалительных** и **проагрегационных простагландинов**, развитие микротромбозов в системе микроциркуляции, что способствует деструкции суставных тканей.

Основные диагностические признаки

1. Острое начало артрита. В области пораженного сустава выраженная боль, припухлость, гиперемия кожи, гипертермия.
2. У 90% больных поражен один сустав, при тяжелом хроническом течении возможен **олигоартрит** (вовлечение двух-трех суставов).
3. Наиболее часто поражаются коленные суставы; тазобедренные, суставы запястья, голеностопные, локтевые — значительно реже.
4. Температура тела повышается у большинства больных, что сопровождается обильными потами, ознобы наблюдаются у некоторых больных (менее чем в **25%** случаев). У лиц старше 60 лет лихорадка бывает редко.
5. Возможен регионарный лимфаденит.

Посевы крови дают рост микроорганизмов в **30-50%** случаев. Микроорганизмы обнаруживаются также при посеве синовиальной жидкости.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: **хлопья**, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается узурация суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия мышц, прилегающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); **эпифизарный остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у **85%** больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава **ограничена**, развивается мышечная атрофия, больной хромает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: **хлопья**, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается **узурация** суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия мышц, прилегающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых кислот**, фибрина, **серомукоида**, **гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); **эпифизарный остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении хряща расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у 85% больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава ограничена, развивается мышечная атрофия, больной хромотает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: **хлопья**, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается **узурация** суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия мышц, прилегающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); эпифизарный **остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у 85% больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие **боли** и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава ограничена, развивается мышечная атрофия, больной хромает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: **хлопья**, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается узурация суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия **мышц**, прилегающих к суставу, развивается **деформация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция **Борде-Жангу**, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 **недели**, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); эпифизарный **остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у **85%** больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава ограничена, развивается мышечная атрофия, больной хромает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: **хлопья**, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется **эпифизарный остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается узурация суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия **мышц**, прилегающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 **недели**, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); эпифизарный **остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у 85% больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава ограничена, развивается мышечная атрофия, больной хромотает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: **хлопья**, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается узурация суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия **мышц**, прилегающих к суставу, развивается **деформация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); эпифизарный **остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие **клинические** особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у **85%** больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава **ограничена**, развивается мышечная атрофия, больной хромотает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: хлопья, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается **узурация** суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с **распространением** возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия мышц, прилегающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, **увеличение СОЭ**.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); эпифизарный **остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у **85%** больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава ограничена, развивается мышечная атрофия, больной хромает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления **хряща**, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: хлопья, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается **узурация** суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия мышц, прилегающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + **тендовагиниты** + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); эпифизарный **остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у **85%** больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава **ограничена**, развивается мышечная атрофия, больной хромотает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления **хряща**, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: **хлопья**, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается **узурация** суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия мышц, прилегающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); **эпифизарный остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у **85%** больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава ограничена, развивается мышечная атрофия, больной хромает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, **деструкции** суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: Значительное повышение СОЭ; **нейтрофильный** лейкоцитоз; сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
2. Исследование синовиальной жидкости: хлопья, снижение вязкости, число лейкоцитов больше $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$, причем преобладают **нейтрофилы**, отношение содержания глюкозы в синовиальной жидкости к содержанию ее в крови меньше 0.5 (в норме 0.8-1.0) повышение уровня молочной кислоты; определение возбудителя в полости пораженного сустава — микроскопия осадка, посевы жидкости, исследование **биоптатов** синовии.

Рентгенологически очень рано выявляется эпифизарный **остеопороз**, сужение суставной щели. Приблизительно через две недели при продолжающемся воспалительном процессе развивается **узурация** суставных поверхностей. При анаэробной инфекции или при инфицировании сустава кишечной палочкой возможно выявление газа в суставе и окружающих тканях.

ГОНОРЕЙНЫЙ АРТРИТ

Гонорейный артрит — воспалительное поражение суставов, развивающееся при острой и хронической гонорее в связи с распространением возбудителя из первичного **урогенитального** очага.

Основные клинические особенности:

- развитию артрита за 2-4 дня предшествуют высокая температура тела с ознобами, мигрирующие **артралгии**;
- артрит развивается в 1-2 суставах (**моноолигоартрит**), чаще поражаются коленные и голеностопные, реже — локтевые и **лучезапястные** суставы;
- артрит проявляется резкими болями, **экссудативными** явлениями, гиперемией и повышением температуры тела в области сустава;
- характерны **тендовагиниты**;
- рано возникают контрактуры и значительная атрофия мышц, прилежающих к суставу, развивается **дефигурация** сустава и ограничение его функции;
- развивается «плоская гонорейная стопа» (поражение голеностопного сустава + тендовагиниты + вовлечение в воспалительный процесс суставов плюсны и предплюсны + атрофия мышц стопы и голени + вторичное плоскостопие);
- возможно развитие фиброзного анкилоза.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
3. Исследование синовиальной жидкости: значительно повышено количество лейкоцитов (от 50 до $150 \cdot 10^9/\text{л}$), преобладают **нейтрофилы**; в мазках синовиальной жидкости можно обнаружить гонококков.
4. Серологические исследования: положительная реакция Борде-Жангу, однако она имеет вспомогательное значение, так как становится положительной через 2-4 недели, а артрит может развиваться значительно раньше; кроме того, положительная реакция может сохраняться долго и указывать на перенесенную гонорею в прошлом и не свидетельствовать в данный момент о гонококковой этиологии артрита.

Рентгенография пораженных суставов: расширение суставной щели (при большом выпоте); эпифизарный **остеопороз** (иногда резко выраженный); при разрушении **хряща** расширение суставной щели сменяется ее сужением; возможны **узурации** суставных поверхностей и костный анкилоз; нередко, как следствие гонорейного артрита, формируется деформирующий **остеоартроз**.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Туберкулезный артрит имеет следующие клинические особенности:

- мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины; наиболее поражаемый возраст 40-50 лет;
- у **85%** больных туберкулезный процесс протекает в виде хронического моноартрита;
- наиболее часто поражаются **коленные**, тазобедренные, голеностопные, **лучезапястные** суставы;
- в **преартритической** фазе наблюдаются небольшие боли и припухлость в области пораженного сустава;
- в артритической фазе имеется выраженная локальная болезненность, припухлость и выпот в суставе; функция сустава ограничена, развивается мышечная атрофия, больной хромотает;
- при **прогрессировании** процесса развивается деформация сустава вследствие прорастания полости грануляциями, расплавления хряща, деструкции суставных отделов костей с их укорочением и смещением.

Лабораторные исследования

ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Рентгенологические исследования

В **преартритической** фазе **выявляется** очаговая перестройка рисунка костных **трабекул**, в артритической фазе — ограниченная костная **полость**, нередко с наличием секвестра. В поздних стадиях болезни происходит прорыв костного очага в полость сустава, разрушение суставных концов костей, смещение их, подвывихи. В постартритической фазе развиваются явления вторичного деформирующего **остеоартроза**.

Диагностические критерии

1. **Моноартикулярный** тип поражения.
2. Анамнестические указания на туберкулезный процесс.
3. Обнаружение других туберкулезных очагов (в лимфоузлах, легких, мочеполовых **путях**).
4. Положительные кожные туберкулиновые пробы (Пирке, Манту).
5. Рентгенологические изменения.
6. Биопсия синовии с последующим гистологическим изучением и обнаружением типичных туберкулезных бугорков.
7. Выделение **микобактерий** из полости сустава при посеве синовиальной жидкости на питательные среды.

БРУЦЕЛЛЕЗНЫЙ АРТРИТ

Костно-суставная система поражается у 80% больных бруцеллезом.

Клиническая картина

- Возможны **артралгии** (генерализованные) в периферических суставах, в крестце, позвоночнике;
- у некоторых больных развивается острый или **подострый** артрит (полиартрит) с выпотом в суставе, как правило, полностью обратимый;
- типичны **периартриты** и бурситы, обычно вокруг плечевых и тазобедренных суставов, с очагами обызвествления в мягких **периартикулярных** тканях, хронический деструктивный артрит, приводящий к деформации и ограничению функции сустава;
- мелкие периферические суставы практически не поражаются;
- чрезвычайно характерен **сacroиелит**, развивающийся в одном или обоих **крестцово-позвоночных** сочленениях, чаще у молодых мужчин в 1-й месяц болезни;
- характерные проявления заболевания — спондилит и **остеохондрит (дисцит)**, развивающиеся преимущественно у лиц пожилого возраста с тяжелым течением заболевания. Поражаются

обычно поясничный отдел, затем грудной и реже — шейный отдел **позвоночника**. Характерны сильные боли в позвоночнике с иррадиацией в ноги, болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков пораженных позвонков, напряжение мышц **спины**, ограничение движений позвоночника. В подкожной клетчатке поясничной области пальпируются резко болезненные узелки (**фиброзиты**).

Лабораторные данные

1. **ОАК:** лейкопения, **лимфоцитоз**.
2. ИИ крови: положительные серологические тесты (реакция Райта, **Хеддльсона** в высоком титре — не менее 1:200).
3. Положительная кожная проба с бруцеллезным антигеном (реакция **Бюрне**).
4. Синовиальная **жидкость**: иногда удается обнаружить **бруцеллы**; количество лейкоцитов не превышает **15,000/мкл** с преобладанием лимфоцитов; уровень белка и молочной кислоты повышен; содержание глюкозы нормальное.

Рентгенологическое исследование

1. На рентгенограммах тазобедренных, локтевых, коленных суставов могут наблюдаться, преимущественно при хроническом течении артрита, деструктивные изменения, которые могут привести к анкилозу. Характерно разрастание пяточных шпор, костных разрастаний в области локтевых суставов, у верхнего полюса надколенника.
2. На рентгенограммах **подвздошно-крестцового** сочленения выявляется **сакроилеит**, чаще двусторонний. Вдоль суставной щели в костной ткани выявляются небольшие округлые сливающиеся очаги деструкции; суставная щель кажется изъеденной, затем суживается, в дальнейшем формируется анкилоз.
3. На рентгенограммах позвоночника обнаруживаются краевые эрозии на передне-верхней поверхности позвонков, в дальнейшем появляются краевые костные разрастания. При развитии **остеохондрита** разрушаются межпозвонковые диски, суживаются межпозвонковые щели, наблюдается деструкция **субхондральных** отделов тел позвонков, обызвествление продольных связок на уровне пораженных дисков.

ЛАЙМСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Лаймская болезнь — эндемическое инфекционное заболевание, вызываемое боррелией, характеризующееся сочетанием рецидивирующего моно- или **олигоартрита** с мигрирующей эритемой. На-

звание дано в связи с городом Лайм (штат Коннектикут, США), где впервые была зарегистрирована вспышка заболевания в 1975 г.

Этиология

Возбудитель болезни — **Borrelia burgdorferi**; переносчик инфекции — **иксодовые** клещи, передающие также вирус клещевого энцефалита, распространенные в лесах умеренного климатического пояса Северного полушария. Природные очаги **Лаймской** болезни и клещевого энцефалита могут совпадать. Заболевают лица обоего пола, любого возраста, обычно летом, чаще жители лесных районов, а жители города — после отдыха в лесу, охоты, туристических поездок в лес.

Патогенез

В развитии заболевания основное значение имеют иммунные нарушения. Установлена общность антигенных детерминант у **флагеллярного** антигена **боррелии** и клеток синовиальной оболочки, нервной системы и миокарда. Внедрение боррелии в организм и суставы вызывает развитие **иммунокомплексного** воспаления суставов, а также поражение миокарда, нервной системы, нередко — других органов. Подтверждением роли иммунопатологических изменений в патогенезе заболевания является обнаружение в крови ЦИК, **криопреципитинов**, иногда РФ, **антинуклеарных** антител, антител к **кардиолипину**, антител к тканям нервной системы и др. Установлено также, что **боррелия** стимулирует продукцию **цитокина интерлейкина-1**, оказывающего противовоспалительное действие на синовиальную оболочку и хрящ.

Клиническая картина

Заболевание протекает стадийно.

В /стадии/ отмечается следующая симптоматика:

- приблизительно через неделю на месте укуса клеща появляется мигрирующая эритема в виде **эритематозного** пятна или папулы; эта эритема постепенно увеличивается и отграничивается от здоровой кожи ярко-красной каймой; в центре эритемы имеется просветление и она напоминает кольцо с яркими краями; иногда в центре эритемы наблюдаются пузырьки и некроз; эритема обычно безболезненна;
- эритема располагается чаще на бедрах, в паховой и подмышечной областях;
- эритема может сопровождаться головными болями, лихорадкой, **полиартралгией**, **лимфаденопатией**, **полиартралгией**, **полимиалгией**, возможно увеличение печени, селезенки;
- у 20-50% больных возможна **безэритематозная** форма.

Во // стадии через несколько недель от начала болезни) развивается **диссеминация** боррелий в различные органы и наблюдается следующая симптоматика:

- появляются вторичные **диссеминированные** элементы мигрирующей эритемы;
- развивается единичная доброкачественная **лимфоцитома** уха или соска молочной железы;
- наблюдаются неврологические проявления: симптомы менингита, неврита черепно-мозговых нервов (характерен двусторонний паралич лицевых нервов), энцефалита, **радикулоневрита**, миелита; в спинномозговой жидкости выявляются **лимфоцитоз**, увеличение содержания белка, уменьшение уровня глюкозы; возможно развитие синдрома **Bannwarth** (сочетание корешковых болей, неврита черепно-мозговых нервов, **лимфоцитарного плеоцитоза в ликворе**); обычно неврологические симптомы постепенно уменьшаются и исчезают, однако возможно и хроническое течение неврологических нарушений;
- у **0.6-8%** больных наблюдается поражение сердца в виде нарушений **атриовентрикулярной** проводимости различной степени, миокардита, редко **панкардита**; **кардиальная** симптоматика исчезает через несколько недель;
- характерны мигрирующие **полиартралгии, миалгии, оссалгии**.

III стадия развивается через несколько недель или месяцев (в среднем, через 6 месяцев) после укуса клеща и характеризуется поражением опорно-двигательного аппарата. Основные проявления III стадии следующие:

- наиболее типичен **олигоартрит**, возможен моноартрит; особенно часто в процесс вовлекаются коленные суставы (может быть длительный гонартрит), тазобедренные, плечевые суставы; **экссудативные** явления выражены слабо или умеренно; течение **олигомоноартрита** чаще всего рецидивирующее, но у большинства больных доброкачественное с последующим выздоровлением;
- поражение **периартикулярных** тканей характерно (**тендениты, тендовагиниты, бурситы**, отек мышц) и сочетается с артритом или встречается изолированно; возможно развитие синдрома **фибромиалгии, ахиллодинии**; у **10%** больных возможно развитие хронического эрозивного артрита, при этом характерно наличие антигенов **HLA DR₄ и DR₂**.

Диагностика лаймской болезни

Л. П. Ананьева (1997) для постановки диагноза предлагает следующие критерии:

1. Типичная клещевая мигрирующая эритема, установленная врачом.

2. При **отсутствии** типичной клещевой мигрирующей эритемы достоверный диагноз устанавливается в случае развития у больного одного или сочетания нескольких следующих типичных признаков при обязательном лабораторном **подтверждении боррелиозной** инфекции.
 - 2.1. Поражение нервной системы в виде серозного менингита (при исключении **клещевого** вирусного энцефалита), **менингоэнцефалита** (синдрома **Баннварта**), **полирадикуло-неврита**, периферических невритов черепных нервов;
 - 2.2. Поражение суставов по типу моно- или **олигоартрита** рецидивирующего или хронического;
 - 2.3. Поражение сердца: нарушение **атриовентрикулярной** проводимости II или III степени или **миоперикардит**.
 - 2.4. Единичная **лимфоцитома** мочки уха или соска молочной железы; .
 - 2.5. Хронический **атрофический акродерматит**.

Лабораторные данные

1. **ОАК:** увеличение СОЭ, лейкоцитоз.
2. **БАК:** увеличение уровня **серомукоида**, **гаптоглобина**, α_2 - и γ -**глобулинов**, фибрина, **сиаловых** кислот.
3. **ИИ крови:** обнаружение к спирохете **Borrelia IgG-антител** в титре **1:80** и выше, **ЦИК**.
4. Исследование **биоптата** синовии: отложения фибрина, гипертрофия ворсин, пролиферация сосудов, выраженная **плазмоцитарная** и **лимфоцитарная** инфильтрация.
5. Исследование синовиальной жидкости: число лейкоцитов $5 \cdot 10^2 - 11 \cdot 10^4/\text{мл}$, повышено содержание белка, тесты на РФ и **антинуклеарный** фактор отрицательны; выявление боррелий при посеве синовиальной жидкости на специальные среды.

БОЛЕЗНЬ УИПЛА

Болезнь **Уиппла** — заболевание, проявляющееся мигрирующим артритом и прогрессирующим поражением тонкой **кишки** (диарея, **стеаторея** — «жирный стул», в тяжелых случаях синдром нарушенного всасывания). Описано **Whipple** в 1907 г.

Этиология

Предполагается системная инфекция с преимущественным поражением суставов и тонкой кишки. В 1992 г. установлено, что возбудитель относится к **грамположительным актиномицетам** **Tropheryma Whipple**.

Клиническая картина

В продромальном **периоде** характерны небольшая лихорадка, потеря массы тела, гиперпигментация кожи, **лимфаденопатия**, **гипотензия**, склонность к развитию полисерозитов, **интермиттирующий**, а иногда длительно текущий неэрозивный артрит, сходный с артритами при других **энтерогенных** инфекциях. В развернутой стадии характерны лихорадка, снижение массы тела, поносы, синдром **мальабсорбции**, **панкардит**, плеврит, **пневмонит**, **полинейропатия**, менингит.

Лабораторные данные

1. **ОАК:** лейкоцитоз с **нейтрофилезом**, признаки анемии, увеличение СОЭ.
2. Исследование **биоптатов мезентериальных** лимфоузлов (получают при лапароскопии) и биоптатов слизистой тонкой кишки (получают при **дуоденоюноскопии**): наличие многоядерных пенистых клеток, содержащих **гликопротеиновые** гранулы.

В **биоптатах** синовиальной оболочки — признаки неспецифического воспаления разной степени выраженности и **PAS-позитивные** макрофаги. При электронной микроскопии в цитоплазме макрофагов обнаруживаются **бациллоформные** тельца.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ВИРУСНЫЕ АРТРИТЫ

Вирусные артриты — воспалительные заболевания суставов, обусловленные вирусной инфекцией.

Этиология

Наиболее часто вирусные артриты вызываются вирусами краснухи, гепатита В и С, иммунодефицита человека (**ВИЧ**), парвовирусом **В₁₉**, α -вирусами, реже вирусами кори, оспы, **энтеровирусами**, аденовирусами, вирусами герпеса, **Т-лимфотропным** вирусом человека типа I.

АРТРИТ ПРИ КРАСНУХЕ

Диагностические признаки

- артрит встречается при **краснушной** инфекции у 50% взрослых женщин и 696 взрослых мужчин, реже у детей;
- артрит развивается чаще всего одновременно с генерализованной **пятнисто-папулезной** сыпью, реже — за несколько дней до сыпи;
- поражаются преимущественно суставы запястья, мелкие суставы рук (проксимальные и **дистальные межфаланговые** суставы), значительно реже коленные, локтевые суставы;
- характерны **теносиновиты**, возможно развитие синдрома запястного канала;
- артриты проявляются болями, отеком, покраснением кожи в области пораженных суставов, нарушением их функции;
- поражение суставов обычно двустороннее, часто асимметричное;
- артрит сопровождается **лимфаденопатией**;
- артрит обычно подвергается обратному развитию в течение 2-3 недель;
- при рентгенографии суставов патологические изменения не обнаруживаются.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкопения, относительный **лимфоцитоз**, увеличение СОЭ.

2. ИИ крови: редко появляется РФ IgM.
3. Исследование синовиальной жидкости: цвет — желтовато-белый, вязкость — высокая, увеличено число **моноклеаров**, возможно выделение вируса краснухи.

АРТРИТ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В И С

Основные диагностические признаки:

- артрит появляется обычно в **преджелтушном** периоде и исчезает в разгар желтухи;
- характерен двусторонний симметричный артрит с преимущественным поражением проксимальных **межфаланговых** суставов, реже — коленных, плечевых, тазобедренных, локтевых, голеностопных суставов;
- характерно внезапное появление болей, утренней скованности, болезненности и гиперемии кожи в области пораженных суставов;
- клиническое выздоровление полное;
- при рентгенологическом исследовании суставов патологии не выявляется.

Лабораторные данные

1. ОАК: лейкопения, умеренное увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение уровня билирубина, **аминотрансфераз, органоспецифических ферментов печени (фруктозо-1-фосфатальдолаза, орнитинкарбамоилтрансфераза)**.
3. ИИ: выявляются маркеры вирусов гепатита В и С; редко выявляется РФ.
4. Исследование синовиальной жидкости: увеличение количества лейкоцитов.

АРТРИТ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ ПАРВОВИРУСОМ В₁₉

Парвовирусы являются небольшими ДНК-вирусами. Поражение суставов вызывают два **парвовируса: В₁₉ и RA1**. Инфекция передается воздушно-капельным путем, инкубационный период — **5-14** дней. Характерным признаком заболевания является зудящая папулезная и **эритематозная** сыпь, локализирующаяся вначале на щеках, затем на руках и ногах (проксимальных **участках**), непродолжительный сухой кашель, головная боль, насморк.

Артрит или **артралгия** обычно появляются одновременно с другими симптомами заболевания и наблюдается у 20% больных.

Диагностические особенности поражения суставов при **парвовирусной** инфекции (Насонов Е. Л., 1997).

1. Двустороннее симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп, **лучезапястных**, локтевых и коленных суставов, характерны боли, отек, скованность. Суставный синдром продолжается около 10 дней.
2. Деструктивного поражения суставов обычно не бывает.
3. Лихорадка (у 20% больных).
4. Появление темно-красных пятен на слизистых оболочках.
5. Продромальные симптомы: головная боль, **миалгии**, **желудочнокишечные** расстройства, общая слабость.
6. Обнаружение в сыворотке крови больных антител класса **IgM к В19**.
7. Отсутствует в крови РФ.

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Поражение суставов при ВИЧ-инфекции может проявляться в следующих вариантах:

Острый недифференцированный артрит

Основные проявления:

- острый болезненный **олигоартрит** преимущественно суставов нижних конечностей (коленных, **голеностопных**);
- поражение сухожилий стопы, боли в ахилловом сухожилии;
- продолжительность симптоматики от недели до нескольких месяцев.

Артралгии и артриты

Артралгии и артриты (у 30% больных): боли локализуются в области 2-3 суставов (преимущественно поражаются крупные суставы нижних конечностей и плечевые). В области пораженных суставов наблюдается отек, гиперемия кожи, функция суставов ограничена. Поражение суставов может ограничиться лишь очень интенсивными болями в плечевых, локтевых, коленных, голеностопных суставах.

ВИЧ-ассоциированный синдром Рейтера

Клинические особенности:

- характерно выраженное асимметричное поражение суставов нижних конечностей по типу **олигоартрита**;
- выражены **периартикулярные** изменения и поражения сухожилий;
- быстрое **прогрессирование артропатии**;
- при **рентгенологическом** исследовании суставов выявляются деструктивные изменения (краевые **узур**);

- характерны **сгибательные** контрактуры;
- отсутствие спонтанных ремиссий;
- воспалительный тип синовиальной жидкости;
- наличие уретрита, **цервицита**, воспалительные поражения глаз, слизистых оболочек;
- наличие симптомов **ВИЧ-ассоциированного** комплекса (увеличение лимфоузлов, лихорадка, падение массы тела, диарея);
- у **75%** больных имеются **HLA B₂₇**.

Псориатический артрит

Псориатический артрит (встречается в 3 раза чаще при ВИЧ-инфекции, чем в общей популяции населения).

Клинические особенности:

- тяжелое течение псориаза и выраженного **себорейного** дерматита;
- острое начало артрита;
- развитие псориаза на фоне текущего артрита;
- корреляция между тяжестью поражения кожи, ногтей и суставов.

АРТРИТ ПРИ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ПАРОТИТЕ

Клинические особенности:

- поражение суставов наблюдается у мужчин в 7 раз чаще, чем у женщин;
- характерен острый асимметричный мигрирующий артрит с болями, скованностью, выпотом, кожной эритемой с преимущественным поражением коленных, голеностопных, реже — плечевых, локтевых, **голеностопных** суставов кисти;
- поражение суставов развивается через 4 недели от начала болезни.

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ ИНФЕКЦИИ Т-ЛИМФОТРОПНЫМ ВИРУСОМ I ЧЕЛОВЕКА

Человеческий **Т-лимфотропный** вирус I типа является этиологическим фактором **Т-клеточного** лейкоза взрослых. Поражение суставов имеет следующие особенности:

- развивается хронический олигоартрит, реже полиартрит с преимущественным поражением плечевых, коленных, **лучезапястных** суставов;

- наблюдаются выраженные **миалгии**;
- при рентгенологическом исследовании суставов отмечается сужение суставных щелей, **субхондральный** остеохондроз, умеренный **остеопороз**;
- в крови могут обнаруживаться РФ и АНФ.

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Клинические особенности:

- развивается артрит преимущественно коленных суставов;
- одновременно с артритом имеются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, лихорадка, **миалгия**, общая слабость;
- в крови повышены титры антител к аденовирусам.

ОСТРЫЕ ПАРАЗИТАРНЫЕ АРТРИТЫ

Практически **могут** быть вызваны всеми гельминтами и рядом простейших. Возникают при **цестодозах (тениоз, эхинококкоз);** **трематодозах (шистосоматоз, описторхоз);** **нематодозах (анкилостомидоз, стронгилоидоз, филяриатоз, дранкулез);** **амебиазе.**

Клиническая картина

Поражение суставов возможно по типу инфекционного артрита вследствие нахождения паразита (его яиц) в полости сустава либо в костной ткани в непосредственной близости от сустава, или реактивного артрита (поступление в кровь антигенов паразита при его миграции и развитие артрита в ответ на поступление антигена в кровь).

Лабораторные данные

1. ОАК: **эозинофилия.**
2. ИИ: повышение уровня **IgE** в крови и особенно в синовиальной жидкости; появление специфических антител в сыворотке.
3. Анализ кала: обнаруживаются паразиты (или их яйца).

Программа обследования при артритах, связанных с инфекцией

1. ОА крови, мочи, кала, **копроцитограмма.**
2. Постановка серологических реакций на бруцеллез, гонорею, сифилис, **иерсиниоз**, брюшной тиф.
3. Посевы крови для выделения возбудителя.
4. Постановка туберкулиновых проб для исключения туберкулеза.
5. Исследование синовиальной жидкости: цитологический анализ, бактериоскопия окрашенных по **Граму** мазков, определение белка, РФ, вязкости, **муцинового** сгустка, выделение культуры микроорганизма.
6. **Определение** в крови РФ, В- и Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, ЦИК, **волчаночных** клеток.
7. Рентгенография пораженных суставов.
8. Определение содержания в крови общего белка и белковых фракций, **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина.**
9. Определение антигенов **HLA-системы.**

ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ОСТЕОАРТРОЗ

Деформирующий **остеоартроз (ДОА)** — **хроническое** дегенеративное заболевание суставов, в основе которого лежит дегенерация суставного хряща с последующим изменением костных суставных поверхностей, развитием краевых остеофитов, деформацией сустава, а также развитием умеренно выраженного **синовита**.

Различают первичный и вторичный **ДОА**. Первичный ДОА развивается в здоровом до этого хряще под влиянием его чрезмерной нагрузки. При вторичном ДОА происходит дегенерация уже предварительно измененного суставного **хряща**.

Этиология

Причины **первичного остеоартроза (ОА)** окончательно не известны. Основными предполагаемыми факторами развития первичного ОА являются:

- несоответствие между механической нагрузкой на суставный хрящ и его возможностью сопротивляться этому воздействию;
- наследственная предрасположенность, выражающаяся, в частности, в снижении способности хряща противостоять механическим воздействиям.

В развитии первичного ОА большую роль играет взаимодействие внешних и внутренних предрасполагающих факторов.

Внешние факторы, способствующие развитию первичного ОА: травмы и **микротравматизация** сустава; функциональная перегрузка сустава (профессиональная, бытовая, спортивная); гипермобильность суставов; несбалансированное питание; интоксикации и профессиональные вредности (нитраты, соли тяжелых металлов, гербициды и др.); злоупотребление и интоксикация алкоголем; перенесенные вирусные инфекции.

Внутренние факторы, предрасполагающие к развитию первичного **ОА**: дефекты строения опорно-двигательного аппарата и нарушения статики, ведущие к изменению конгруэнтности суставных поверхностей (**плоскостопие, дисплазии, genu varum, genu valgum, сколиоз позвоночника**); избыточная масса тела; эндокринные нарушения; нарушения общего и местного кровообращения; сопутствующие хронические заболевания, в том числе предшествующие артриты.

Основными причинами **вторичных ОА** являются: травмы сустава, эндокринные заболевания (сахарный диабет, акромегалия и др.); метаболические нарушения (**гемохроматоз, охроноз, подагра**), другие заболевания костей суставов (ревматоидный артрит, ин-

фекционные артриты и **другие** воспалительные заболевания суставов, асептические некрозы костей.

Патогенез

Под влиянием этиологических факторов происходит более быстрое и раннее «постарение» суставного хряща. Метаболизм его нарушается, прежде всего происходит деполимеризация и убыль **протеогликанов** (в первую очередь **хондроитинсульфатов**) основного вещества и гибель части **хондроцитов**. При ОА меняется фенотип **хондроцитов** и синтезируются не свойственные нормальному хрящу **протеингликаны** и коллаген. Хрящ теряет свою эластичность, раньше всего в центре, становится шероховатым, разволокняется, в нем появляются трещины, обнажается подлежащая кость, в дальнейшем хрящ может полностью исчезнуть. Отсутствие амортизации при давлении на суставную поверхность костей приводит к их уплотнению (**субхондральный** остеоосклероз) с образованием участков ишемии, склероза, кист. Одновременно по краям суставных поверхностей эпифизов хрящ компенсаторно разрастается, а затем происходит окостенение — образуются краевые остеофиты. Наличие в суставной полости отломков хряща, фагоцитируемых лейкоцитами с освобождением **лизосомальных** ферментов **цитокинов**, приводит к периодическому **синовиту**, при неоднократных рецидивах — к фиброзным изменениям синовиальной капсулы. В настоящее время показана роль иммунной системы в патогенезе ДООА (Н. М. Мазина, 1986): повышение функции Т-хелперов, способствующее развитию аутоиммунных процессов — появлению специфических **аутоантигенов** (измененных протеогликанов) хряща, синовиальной, **аутоантител** и иммунных комплексов с последующим повреждением хряща. Большую роль играет повышение **катаболической** активности различных цитокинов, а также ферментов **металлопротеиназа** самого хряща.

Клиническая картина

Остеоартрозом болеет около **10%** населения, чаще женщины в возрасте 40–60 лет, после 60 лет заболевание встречается практически у **100%** людей. Основными и общими признаками для ДООА любой локализации являются **следующие**:

1. Боли в суставах механического типа, возникают **при** нагрузке на сустав, больше к вечеру, затихают в покое и ночью. Боли обусловлены **трабекулярными** микропереломами, костным венозным стазом и **внутрикостной гипертензией**, раздражением окружающих тканей остеофитами, спазмом околоуставных мышц. При развитии венозных стазов в **субхондральном** отделе возможны тупые «сосудистые» боли, возникающие ночью и исчезающие при утренней активности.
2. «Стартовые» боли в суставах, появляющиеся при первых шагах больного, затем исчезающие и вновь **всходящие** при

продолжающейся нагрузке. Могут быть признаком реактивного **синовита**. Развитие **синовита** сопровождается усилением боли, припухлостью сустава.

3. Периодическое «заклинивание» сустава («блокадная» боль) — внезапная резкая боль в суставе при малейшем движении, обусловленная суставной «мышью» — ущемлением кусочка **некротизированного** хряща между суставными поверхностями. Боль исчезает при определенном движении, ведущем к удалению «мышы» с суставной поверхности.
4. Крепитация при движениях в суставе.
5. Стойкая деформация суставов, обусловленная костными изменениями.
6. Сравнительно небольшое ограничение подвижности суставов, за исключением тазобедренного.
7. Наличие в анамнезе механической перегрузки сустава или травмы, воспалительных или метаболических заболеваний суставов.
8. Наличие у больного нарушений статики, **нейроэндокринных** заболеваний, нарушений местного **кровообращения**, артроза у родителей.

Коксартроз

Коксартроз — наиболее частая и тяжелая форма **ДОА**. Обычно приводит к потере функции сустава и инвалидности больного. У 60% больных **коксартроз** является вторичным и развивается в результате перенесенных **остеонекроза**, пороков развития **костно-суставной** системы (**протрузия**), травм, функциональных перегрузок (ожирение, разная длина конечностей и др.). Обычно больной начинает прихрамывать на больную ногу. В дальнейшем появляются и постепенно усиливаются боли в паховой области с иррадиацией в колено, наступают хромота, **ограничение** ротации бедра **кнутри** и отведения его, позже ограничиваются наружная ротация и приведение бедра, а также его сгибание и разгибание. Иногда возникает «заклинивание» тазобедренного сустава. Довольно быстро развивается атрофия мышц бедра и ягодицы, позже — **сгибательная** контрактура, укорочение конечности, изменение походки, нарушение осанки, выраженная хромота, а при двустороннем поражении — «утиная походка». Рентгенологически патологический процесс начинается с сужения суставной щели и появления костных разрастаний, затем головка бедра сплющивается, что ведет к укорочению конечности: в мягких тканях могут наблюдаться обызвествления. Течение **коксартроза** постоянно прогрессирующее.

Гонартроз

Гонартроз чаще бывает вторичным, связанным с травмой коленных суставов или нарушением статики; течение его благо-

приятнее, чем течение **коксартроза**. Основные симптомы — боль с внутренней или передней стороны сустава при ходьбе, особенно по лестнице, проходящая в покое; боль наблюдается в течение месяца, предшествующего моменту постановки диагноза; нестабильность сустава, хруст при активных движениях в коленном суставе, утренняя скованность в пределах 30 минут. На рентгенограмме обнаруживают заострение и вытягивание **межмыщелкового** возвышения, сужение суставной щели, обильные остеофиты.

Остеоартроз мелких суставов кисти

Характеризуется следующими признаками:

- наличие твердых узелков (за счет остеофитов) на боковых поверхностях **дистальных межфаланговых** суставов (узелки Гебердена) и на **тыльно-боковой** поверхности проксимальных межфаланговых суставов (узелки **Бушара** по одному с каждой стороны); в период формирования узелков ощущается жжение, покалывание, онемение, исчезающие после образования узелков;
- боль и скованность в мелких суставах кисти; ограничение движения в дистальных межфаланговых **суставах**, иногда латеральная девиация концевых фаланг;
- признаки **синовита** (отечность, локальная гиперемия, усиление болей);
- рентгенография кистей выявляет остеофиты, сужение щелей суставов и в редких случаях (при эрозивной форме **остеоартроза**) деструкцию суставных поверхностей;
- узелковый остеоартроз межфаланговых суставов характеризуется генетической предрасположенностью, причем эта форма передается по женской линии (**бабушка-мать-дочь**);
- наличие узелков Гебердена или Бушара считается прогностически неблагоприятным признаком для течения **остеоартроза**.

Остеоартроз пястно-запястного сустава большого пальца

Наблюдается у женщин обычно в периоде климакса, обычно двусторонний, проявляется болями по внутреннему краю запястья (в месте сочленения I пястной кости и трапецевидной кости запястья) при движениях большого пальца. Одновременно отмечается ограничение движений большого пальца и хруст. Выраженная стадия заболевания приводит к значительной деформации кисти. Однако обычно боли беспокоят мало, ограничение подвижности выражено незначительно.

Остеоартроз локтевого сустава

Проявляется болями при движении в суставе, возможно некоторое ограничение подвижности (преимущественно разгибание

сустава), что обусловлено значительными костными разрастаниями вокруг суставной поверхности локтевой кости.

Остеоартроз плечевого сустава

Сопровождается поражением **субакромиального** сустава, что обуславливает болезненное ограничение отведения плеча в сторону. При движениях в плечевом суставе отмечается хруст.

Возможна небольшая атрофия прилежащих мышц. Деформации плечевого сустава не отмечается. Плечевой артроз первичный бывает очень редко, чаще это вторичный **остеоартроз**.

Остеоартроз грудинно-ключичного сочленения

Часто сочетается с **плечелопаточным периартритом**. Характерны припухлость и деформация **грудинно-ключичного** сочленения, боли при движениях. На рентгенограмме этого сустава обнаруживается сужение суставной щели и остеофиты.

Остеоартроз голеностопного сустава

Обычно посттравматического происхождения, обуславливает нарушение ходьбы, деформацию сустава.

Остеоартроз первого плюснефалангового сустава

Чаще всего бывает двусторонним и **большей** частью обусловлен плоскостопием, иногда травмой, профессиональными факторами. Основными симптомами являются болезненность и ограничение подвижности большого пальца стопы, затруднения при ходьбе, **отклонение пальца** в наружную сторону (**hallux valgus**), деформация сустава (за счет **остеофитов**).

Деформированный сустав часто травмируется (в частности, неудобной обувью), нередко возникает воспаление околосуставной сумки (бурсит). При рентгенографии определяются сужение суставной щели, кисты, остеосклероз (**субхондральный**) и в дальнейшем подвывих или полный вывих головки первой **плюсневой** кости.

Полиостеоартроз

Полиостеоартроз (артрозная болезнь, генерализованный остеоартроз, болезнь **Келлгрена**) — вариант **остеоартроза** с множественным поражением периферических и межпозвонковых суставов. В основе **полиостеоартроза** лежит генетически обусловленная генерализованная **хондропатия** со снижением **резистентности** хряща к давлению, физической нагрузке и **слабость** связочно-мышечного аппарата, обусловленная распадом **протеогликанов**.

Основными клиническими проявлениями полиостеоартроза являются:

- генерализованный артроз (трех и более суставов), поражение суставов обычно двустороннее, при этом в первую очередь

страдают коленные, тазобедренные, **дистальные межфаланговые** суставы (**Геберденовские узелки**); реже поражаются суставы большого пальца стопы и кисти и голеностопные суставы;

- наличие одновременно остеохондроза межпозвоночных дисков (боли и скованность различных отделов позвоночника; парестезии, снижение **рефлексов** при **сдавливании** остеофитами нервных волокон в межпозвоноковых отверстиях; при сдавливании позвоночных артерий появляются головные боли, головокружения, расстройства зрения);
- **спондилроз** шейного и поясничного отделов;
- различные **периартриты: плечелопаточный, стилоидит, эпикондилит, трохантерит;**
- **тендовагиниты.**

Полиостеоартроз подразделяется на *безузелковую* и *узелковую* формы (узелки **Гебердена** и **Буршара**).

По клиническим проявлениям выделяют **малосимптомные** и манифестные формы деформирующего **остеоартроза**. Манифестные формы, в свою очередь, подразделяют на медленно и быстро **прогрессирующие**.

Малосимптомные формы отмечаются преимущественно в молодом возрасте. Больных беспокоят редкие, слабой интенсивности кратковременные боли и (или) хруст в 1-3 суставах, появляющиеся после значительной нагрузки; могут наблюдаться судороги икроножных мышц, узелки Гебердена. Функции суставов не нарушены. Рентгенологические изменения I-III стадии определяются в одном или нескольких суставах.

Медленно прогрессирующее течение манифестной формы выявляется в любом возрасте. Суставный болевой синдром умеренно выражен. Существенные **клинико-функциональные** проявления во многих суставах развиваются в течение 5 и более лет после начала заболевания. Боли в суставах возникают или усиливаются при охлаждении, изменении погоды, после перенапряжения сустава; появляются боли в начале движения (стартовые боли). Боли ноющего или грызущего характера, сопровождаются утомляемостью регионарных мышц, **тугоподвижностью** сустава, периодическим «заклиниванием» его. Со временем развиваются деформации суставов. Рентгенологические изменения преимущественно I-II стадии.

Быстро прогрессирующее течение манифестной формы ДОА обычно возникает у молодых людей, при этом существенные клинико-функциональные изменения развиваются в срок до 5 лет от начала заболевания. Отмечаются частые и довольно интенсивные боли одновременно во многих суставах. Они усиливаются при нагрузке, длительном покое; беспокоят судороги конечностей. Определяются узелки **Гебердена**, часто узелки **Бушара**, другие деформации суставов. Рано появляются периартриты, атрофия

мышц, **синовиты**, неврологические осложнения. Рентгенологические изменения варьируют от II до III стадии.

Классификация

- I. Патогенетические варианты
 1. Первичный (**идиопатический**).
 2. Вторичный (обусловлен **дисплазией**, травмами, нарушениями статики, гипермобильностью суставов, артритами и др.).
- II. Клинические формы
 1. **Полиоостеоартроз**: узелковый, безузелковый.
 2. **Олигоостеоартроз**.
 3. **Моноартроз**.
 4. В сочетании с остеохондрозом позвоночника, **спондилоартрозом**.
- III. Преимущественная локализация
 1. **Межфаланговые** суставы (узелки Гебердена, **Бушара**).
 2. Тазобедренные суставы (**коксартроз**)
 3. Коленные суставы (**гонартроз**).
 4. Другие суставы.
- IV. Рентгенологическая стадия (по **Келлгрону**): I, II, III, IV.
- V. **Синовит**:
 - имеется;
 - отсутствует.
- VI. Функциональная способность больного
 1. Трудоспособность ограничена временно (**ФН₁**).
 2. Трудоспособность утрачена (**ФН₂**).
 3. Нуждается в постороннем уходе (**ФН₃**).

Диагностические критерии

(Л. И. Беневоленская и **соавт.**, 1993)

7. *Клинические критерии*
 - 1.1. Боли в суставах, возникающие в конце дня и/или в первую половину ночи.
 - 1.2. Боли в суставах, возникающие после механической нагрузки и уменьшающиеся в покое.
 - 1.3. Деформация суставов за счет разрастаний (включая узелки Гебердена и **Буршара**).
2. *Рентгенологические критерии*
 - 2.1. Сужение суставной щели.
 - 2.2. Остеосклероз.
 - 2.3. **Остеофитоз**.

Примечание: критерии 1.1 и 1.2. основные, критерий 1.3. дополнительный. Для постановки диагноза **остеоартроза** обязательно наличие первых двух клинических и рентгенологических критериев.

Критерии диагноза коксартроза и артроза суставов кистей (Althman, 1995)**А. Критерии диагностики коксартроза****Вариант 1**

Боль в тазобедренном суставе в течение более, чем половины прошедшего месяца

+

как минимум два из 3 критериев:

- СОЭ 20 мм/ч
- Остеофиты головки бедренной кости и/или вертлужной впадины (на рентгенограмме)
- Сужение суставной щели на рентгенограмме

Вариант 2

Боль в области тазобедренного сустава в течение 2 недель и более

+

как минимум три из 4 признаков:

- Уменьшение наружной ротации бедра
- Боль при внутренней ротации бедра
- Утренняя скованность < 60 минут
- Возраст > 50 лет

В. Критерии диагностики артроза кистей**Вариант 1**

Боль в мелких суставах кистей и утренняя скованность в них в течение более чем половины прошедшего месяца

+

значительное увеличение объема более чем одного из

межфаланговых суставов

Вариант 2

Значительное увеличение в объеме двух суставов и более. Отек двух или одного **пястнофалангового** сустава

+

деформация более чем одного из 10 суставов

Дифференциальная диагностика **остеоартроза**, РА и подагры представлена в табл. 33, 34.

Табл. 33. Дифференциально-диагностические признаки ревматоидного артрита и **остеоартроза**

Признак	Ревматоидный артрит	Остеоартроз
Возраст к началу заболевания	Обычно моложе 40 лет	Чаще старше 40 лет
Особенности телосложения	Чаще астенический тип	Чаще гиперстенический
Начало	Чаще острое	Постепенное
Температура тела	Субфебрильная	Нормальная
Утренняя скованность	Общая	Преимущественно в области пораженного сустава
Характер воспалительного процесса в дебюте	Преобладают экссудативные явления	Преобладают пролиферативные явления
Характер воспалительного процесса	Стойкий	Нестойкий
Подкожные ревматоидные узелки	У 25% больных	Отсутствуют
Рентгенологические данные	Остеопороз, эрозии, остеолиз и анкилозы	Остеосклероз, остеофиты
РФ в сыворотке крови и синовиальной жидкости	У 80-90% больных	Отсутствует
Биопсия синови	Пролиферация кроющих клеток, плазмноклеточная инфильтрация, гиперплазия	Фиброзная или жировая дистрофия синовиальной оболочки
Синовиальная жидкость	Воспалительного характера	Невоспалительного характера

Табл. 34. Дифференциальная диагностика остеоартроза и подагрического артрита

Признак	Остеоартроз	Подагра
Пол	Одинаково часто у мужчин и женщин	Преимущественно мужчины (95%)
Начало заболевания	Постепенное	Остров, подостров
Течение заболевания	Медленно прогрессирующее	Рецидивирующее, с острыми признаками артрита
Локализация	Мехфаланговые суставы кистей, тазобедренные, коленные	Преимущественно суставы I пальца стопы, голеностопные суставы
Узелки Гебердена	Характерны	Отсутствуют
Тофусы	Отсутствуют	Характерны
Рентгенологические данные	Остеосклероз субхондральный, сужение суставной щели, остеофиты	Симптомы пробойника (крупные кисты круглой формы)
СОЗ	Нормальная или незначительно повышена	В период приступа резко увеличена
Содержание в крови мочевой кислоты	Нормальное	Увеличено

Лабораторные данные

1. ОАК без существенных изменений. При реактивном **синовите** может быть увеличение СОЭ до 20-25 мм/ч.
2. БАК без существенных изменений. В случае развития **синовита** в крови **повышается** содержание фибрина, **серомукоида**, **сиаловых** кислот, **гаптоглобина**.
3. Анализ мочи: без отклонений от нормы.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов. Н. С. Косинская выделяет три **клинико-рентгенологические** стадии артроза:

I — незначительное ограничение движений, небольшое, неотчетливое, неравномерное сужение суставной щели, легкое заострение краев суставных поверхностей (начальные остеофиты);

II — ограничение подвижности в суставе, грубый хруст при движениях, умеренная **амиотрофия**, выраженное сужение суставной щели в 2-3 раза по сравнению с нормой, значительные остеофиты, **субхондральный** остеоосклероз и **кистовидные** просветления в эпифизах;

III — деформация сустава, ограничение его подвижности, полное отсутствие суставной щели, деформация и уплотнение суставных поверхностей эпифизов, обширные остеофиты, суставные «мышцы», **субхондральные** кисты.

Большинство ревматологов пользуется для определения рентгенологической стадии **гонартрита** классификацией Kellgren и Lawrence (1957), усовершенствованной Lequesne в 1982 г.

Стадии остеоартроза по Kellgren и Lawrence

0 — отсутствие рентгенологических признаков;

I — **кистовидная** перестройка костной структуры, линейный остеоосклероз в **субхондральных** отделах, появление маленьких краевых остеофитов;

II — симптомы I стадии + более выраженный остеоосклероз + сужение суставной щели;

III — выраженный субхондральный остеоосклероз, большие краевые остеофиты, значительное сужение суставной щели;

IV — грубые массивные остеофиты, суставная щель прослеживается с трудом, эпифизы костей, образующих сустав, деформированы, резко уплотнены.

Исследование биоптата синовиальной оболочки: покровные клетки расположены в один ряд, ворсины **атрофичны**, сосудов мало, значительные поля фиброза, жирового перерождения.

Исследование синовиальной жидкости. Синовиальная жидкость прозрачная или слабомутная, высокой или средней **вязкости**, **муциновый** сгусток **плотный**. Количество клеток в 1 **мл** синовиаль-

ной жидкости от **500** до **5000**, **нейтрофилы** составляют менее **50%**, могут обнаруживаться фрагменты хрящевой ткани.

Исследование **биоптата** хрящевой ткани: уменьшение площади **перихондроцитарных** лакун в поверхностных слоях; снижение плотности клеток в глубоких слоях; уменьшение количества ядер лакунах среднего слоя; увеличение толщины **кальфицированного** слоя хряща.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид**, фибрин, **гаптоглобин**, **сиаловые** кислоты, СРП, мочевая кислота.
3. Рентгенография суставов.
4. Биопсия синовии и исследование синовиальной жидкости (в затруднительных для диагностики случаях).

Примеры формулировки диагноза

1. Деформирующий **остеоартроз**, первичный, медленно прогрессирующий; III стадия рентгенологических изменений; нарушение функции суставов I степени.
2. Деформирующий остеоартроз, быстро прогрессирующий с преимущественным поражением тазобедренных суставов; III стадия рентгенологических изменений; с частыми и длительными обострениями; нарушение функции суставов II степени.

ПОДАГРА

Подагра — метаболическое заболевание с нарушением **пуринового** обмена и накоплением мочевой кислоты в **организме**, протекающее с повторными приступами острого артрита, **кристаллиндуцированными** синовитами, отложением уратов в тканях.

Подагра чаще развивается в течение пятого десятилетия жизни. Распространенность подагры составляет **0.1%**. Мужчины болеют в 20 раз **чаще**, чем женщины.

Различают первичную и вторичную подагру. Первичная подагра — самостоятельное заболевание, вторичная подагра — проявление других болезней (**миелолейкозы**, псориаз, **ХПН**, гемоглобинопатии, врожденные пороки сердца с **эритроцитозом**) или вследствие применения лекарственных средств (**рибоксин**, **цитостатики**, **салуретики** и др.).

Этиология

При первичной подагре нередко обнаруживаются генетически обусловленные дефекты в энзимах, участвующих в метаболизме пуринов: снижение активности **гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы** и **аденинфосфорибозил-пирофосфат-синтетазы** и повышенная активность **5-фосфорибозил-1-синтетазы**, что ведет к повышению синтеза мочевой кислоты. Активность **гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы** и **5-фосфорибозил-1-синтетазы** контролируется генами, связанными с **Х-хромосомой**, поэтому их врожденный дефект бывает лишь у мужчин. С генетическим дефектом связана и гипофункция ферментных систем почек, регулирующих экскрецию мочевой кислоты. Развитию подагры способствуют также избыточное питание, однообразная мясная пища, употребление алкогольных напитков (особенно пива, сухих виноградных вин), а также малоподвижный образ жизни. Наиболее частой причиной вторичной подагры являются болезни почек с почечной недостаточностью, болезни крови (**полицитемия**, **лейкозы**), сопровождающиеся распадом клеток и **гиперурикемией**.

Патогенез

В основе развития болезни лежит нарушение метаболизма мочевой кислоты. Выделяют 3 фазы патогенеза:

1. **гиперурикемия** и накопление уратов в организме;
2. отложение уратов в тканях;
3. острое подагрическое воспаление.

Гиперурикемия и накопление уратов в организме развиваются вследствие повышенного их биосинтеза и снижения экскреции с мочой. При **гиперурикемии** секреция **мочевой** кислоты в **дистальных** канальцах **нефрона** возрастает, но почка не в состоянии уда-

лить из организма весь избыток мочевой кислоты. Различают в зависимости от степени **урикозурии** три типа подагры. При метаболическом типе (у **60%** больных) имеются высокая **уратурия** (более **3.6 ммоль/сут**) и нормальный клиренс мочевой кислоты. При почечном типе (у **10%** больных) отмечаются низкая уратурия (менее **1.8 ммоль/сут**) и сниженный клиренс мочевой кислоты (**3-3.5 мл/мин**). Смешанный тип (у **30%** больных) характеризуется нормальной или сниженной **уратурией** и нормальным клиренсом мочевой кислоты. У здоровых клиренс мочевой кислоты составляет **6-7 мл/мин**, суточная уратурия — **1.8-3.6 ммоль (300-600 мг)**.

Гиперурикемия и снижение экскреции **уратов** с мочой ведут к отложению уратов в тканях.

Острое подагрическое воспаление развивается вследствие отложения в суставной полости **уратовых** микрокристаллов, способных активизировать фактор **Хагемана**, компоненты комплемента, **кинины**, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости, притоку **нейтрофилов**. Фагоцитоз кристаллов сопровождается высвобождением **лизосомальных** ферментов и **цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа)**, в результате чего развивается воспаление. Кристаллы уратов откладываются также в **интерстиции** почек и канальцах, что приводит к развитию подагрической **нефропатии** — второго важнейшего клинического признака подагры.

Клинико-лабораторные данные

В развитии подагры различают три периода: **преморбидный**, **интермиттирующий** и хроническую подагру. В **преморбидном периоде** имеется только **гиперурикемия**, протекающая бессимптомно. Бессимптомная гиперурикемия наблюдается у **8-14%** взрослого населения. Она еще не считается подагрой. В **интермиттирующем периоде** имеет место чередование острых приступов артрита с бессимптомными **межприступными** промежутками. Для **хронической подагры** характерны тофусы, хронический подагрический артрит, из **внесуставных** проявлений подагры наиболее часто встречается поражение почек (у **50-75%** больных).

Начало заболевания имеет 7 вариантов (М. Г. Астапенко, 1980).

1. **Типичный острый приступ (классический)** наблюдается в **50-80%** случаев. Возникает чаще всего среди полного здоровья, внезапно, нередко среди ночи. У части больных возможны продромальные явления в виде слабости, повышенной утомляемости, субфебрилитета, головных болей, **артралгии**. Провоцируют приступ жирная пища, алкоголь, **переохлаждение**, травма.

Приступ начинается внезапно, чаще ночью, появляются **резчайшие** боли в **I плюснефаланговом** суставе (большом пальце стопы), сустав быстро припухает, кожа над ним краснеет, затем становится синевато-багровой, горячей, температура тела повышается до **38-39°**, кожа над суставом

блестит, напряжена, функция сустава нарушена, больной **обездвижен**.

Первые приступы подагры, как правило, длятся 3-10 дней, затем боли исчезают, кожа становится нормальной, отек исчезает, функция сустава восстанавливается полностью. Следующий приступ наступает через какое-то время (иногда через месяцы, даже годы), но с течением времени светлые промежутки укорачиваются. Во время приступа увеличены СОЭ, уровень в крови **сиаловых** кислот, фибрина, **серомукоида**, появляется **С-реактивный** протеин.

Для первого приступа подагры у мужчин характерны моноартрит и преимущественное поражение суставов стопы (суставов большого пальца, **плюснефаланговых**, предплюсневых и др.). Менее типично воспаление локтевых, **лучезапястных** суставов и очень редко поражаются плечевые, **грудинно-ключичные**, тазобедренные суставы. У женщин нередко может наблюдаться **олиго-** или полиартрит и более часто во время первого приступа вовлекаются суставы кисти (у Уз больных). В некоторых случаях первым признаком болезни могут быть поражения суставов плюсны, голеностопного, коленного, **лучезапястного**, реже — мелких суставов кисти.

2. **Подострая форма** может протекать в виде моноартрита типичной локализации в суставах большого пальца, но с незначительной болью и умеренными **экссудативными** явлениями. Возможен **подострый** моно-, **олигоартрит** крупных и средних суставов у молодых людей.
3. **Ревматоидноподобный вариант** характеризуется первичным поражением мелких суставов кистей, **лучезапястных** суставов или моно-, **олигоартритом** при затяжном течении приступа.
4. **Псевдофлегмонозная форма** проявляется моноартритом любой локализации с резко выраженными воспалительными явлениями в области сустава и окружающих тканей с высокой температурой тела, ознобом, лейкоцитозом, увеличением СОЭ — т. е. клиника сходна с клинической картиной флегмоны или острого инфекционного артрита.
5. **Подагра, протекающая по типу инфекционно-аллергического полиартрита** (в 5% случаев) может дебютировать как мигрирующий полиартрит с быстрым обратным развитием воспалительных явлений, что напоминает **инфекционно-аллергический** полиартрит.
6. **Малосимптомная форма**. Отмечается лишь небольшая боль, изредка с легкой гиперемией кожи в области **пораженного** сустава.
7. **Периартритическая форма** — с локализацией процесса в сухожилиях и бурсах (чаще всего в пяточном **сухожилии** с его уплотнением и утолщением) при **интактных** суставах.

Со временем у больных развивается *хронический подагрический полиартрит*, при котором чаще поражаются суставы ног, появляются **дефигурация** сустава, ограничение подвижности, затем деформируются суставы за счет узелковых отложений, костных разрастаний, появляются подвывихи пальцев, контрактуры, грубый хруст в суставах (коленных, голеностопных), больные утрачивают трудоспособность, передвигаются с трудом. Постепенно появляются **тугоподвижность** и деформация суставов, развиваются атрофии мышц, контрактуры, но анкилозы — крайне редко.

На фоне хронического подагрического артрита продолжают возникать острые приступы подагры, при этом наиболее тяжелой его разновидностью является *подагрический статус* — непрерывное обострение артрита с хронической воспалительной реакцией окружающих тканей, обусловленной массивной инфильтрацией **уратами**.

Тофусы (подагрические узлы) — специфичный признак подагры — образуются при высокой **гиперурикемии** и длительности заболевания свыше 5-6 лет. Тофусы — это узелки, содержащие **ураты**, окруженные соединительной тканью. Локализуются чаще всего на ушных раковинах, локтях, в бурсах локтевых суставов, стопах, на пальцах кистей, **разгибательной** поверхности предплечий, бедер, голеней, на лбу, в области хрящевой перегородки носа. Узелки желтоватого цвета, их содержимое при приступах может разжижаться и выделяться через свищи, но инфицируются они редко (ураты обладают бактерицидным эффектом), отделяемое белого цвета.

Почечнокаменная болезнь возникает у 40% больных (проявляется почечной коликой обычно на фоне суставной подагрической атаки, может осложняться пиелонефритом), *подагрическая нефропатия* — подагрический **интерстициальный нефрит** (**изостенурия**, микрогематурия, **протеинурия**, **цилиндрурия**, артериальная **гипертензия**, в дальнейшем **ХПН**) — у 30% больных.

Диагностические критерии

Римские диагностические критерии (1963)

1. Содержание мочевой кислоты в крови, превышающее 0.42 ммоль/л (7 мг%) у мужчин и 0.36 ммоль/л (6 мг%) у женщин.
2. Наличие **тофусов**.
3. Наличие кристаллов **мочекислого натрия** в синовиальной жидкости или отложений **мочекислых** солей в тканях, обнаруженное при химическом или микроскопическом исследовании.
4. Четкие анамнестические сведения о пораженных суставах (опухание с приступами болей). Эти приступы на ранних этапах должны характеризоваться внезапным началом острых болей и полной клинической ремиссией, наступающей через

1-2 нед.

Диагноз считается определенным, если положительны 2 критерия.

Диагностические критерии (АРА)

- I. Наличие характерных кристаллических **уратов** в суставной жидкости и/или
- II. Наличие **тофусов** (доказанных), содержащих кристаллические **ураты**, подтвержденные химически или поляризационной микроскопией, и/или
- III. Наличие 6 из 12 ниже представленных признаков:
 - 1) более чем одна острая атака артрита в анамнезе;
 - 2) максимум воспаления сустава уже в первые сутки;
 - 3) **моноартикулярный** характер артрита;
 - 4) гиперемия кожи над пораженным суставом;
 - 5) **припухание** или **боль**, локализованные в I **плюсне-фаланговом суставе**;
 - 6) одностороннее поражение суставов свода стопы;
 - 7) узелковые образования, напоминающие **тофусы**;
 - 8) **гиперурикемия**;
 - 9) одностороннее поражение I **плюснефалангового сустава**;
 - 10) асимметричное припухание пораженного сустава;
 - 11) обнаружение на рентгенограммах субкортикальных кист без эрозий;
 - 12) отсутствие флоры в суставной жидкости.

Комбинация из 6 и более признаков подтверждает диагноз. Наиболее достоверны такие признаки, как острый или, реже, подострый артрит, обнаружение кристаллических уратов в синовиальной жидкости и наличие доказанных тофусов. Кристаллы уратов имеют вид палочек или тонких игл с обломанными или закругленными концами длиной около 10 мкм. Микрористаллы уратов в синовиальной жидкости обнаруживаются как свободно лежащими, так и в **нейтрофилах**.

Лабораторные данные

1. ОАК вне приступа без особых изменений, во время приступа — **нейтрофильный** лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ.
2. БАК: в периоде обострения повышение содержания серо-**мукоида**, фибрина, **гаптоглобина**, **сиаловых** кислот, α_2 - и γ -глобулинов, мочевой кислоты (нормальное содержание мочевой кислоты в крови — 0.12-0.24 ммоль/л).

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов выявляет изменения преимущественно при хроническом подагрическом полиартрите. На фоне **остеопороза** обнаруживаются изменения суставов и эпифизов в виде круглых «штампованных» очагов просветления величиной от нескольких миллиметров до 2-3 см в диаметре. Эти патологические проявления связаны с костными **тофусами**. Крупные узлы, увеличиваясь, разрушают корковое вещество — симптом «вздутия костного края». В редких и далеко зашедших случаях возможно полное разрушение эпифизов и замещение их **уратными** массами. Достоверные рентгенологические признаки подагры появляются не ранее чем через 5 лет от начала заболевания.

Исследование синовиальной жидкости: цвет прозрачный, вязкость не изменена или снижена, число лейкоцитов $1-15 \cdot 10^9/\text{л}$, **гранулоцитов 25-75%**. Микроскопически определяются кристаллы натрия урата.

Пункционная биопсия тофусов: обнаружение кристаллов мочевой кислоты.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин, СРП, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на**.
3. Пробы **Реберга** и **Зимницкого**.
4. Рентгенография пораженных суставов.
5. В сложных для диагностики случаях исследование синовиальной жидкости и **пунктатов** тофусов.
6. Определение суточной экскреции с мочой и клиренса мочевой кислоты.

ПИРОФОСФАТНАЯ АРТРОПАТИЯ

Пирофосфатная артропатия — заболевание, обусловленное образованием и отложением кристаллов **пирофосфата** кальция **дигидрата** преимущественно в тканях суставов. Заболевание развивается у лиц в возрасте старше 55 лет, одинаково часто у мужчин и женщин.

Этиология

В зависимости от этиологии выделяют три формы заболевания: генетическую (семейную), вторичную (метаболического характера)

и вследствие каких-либо других заболеваний) и **идиопатическую** (первичную).

Генетическая (семейная) форма характеризуется **аутосомно-доминантным** типом наследования, заболевают преимущественно мужчины. При этой форме заболевание начинается раньше (в возрасте 35–40 лет), поражение суставов носит генерализованный характер, симптоматика заболевания ярко выражена.

Вторичная форма развивается при следующих заболеваниях: **гиперпаратиреозе**, семейной **гиперкальциемии**, **гемохроматозе**, **гипофосфатаземии** (наследственный дефицит щелочной **фосфатазы**), болезни Коновалова-Вильсона, гипомagneмизии, у больных **охронозом**, при болезни **Педжета**, акромегалии, гипотиреозе, **амилоидозе**. Причины развития **пирофосфатной** артропатии при этих заболеваниях неизвестны, некоторые специалисты рассматривают вышеназванные заболевания как фактор риска развития пирофосфатной артропатии.

Первичная (идиопатическая) форма включает случаи заболевания неизвестного происхождения, наблюдается в большинстве случаев пирофосфатной артропатии.

Патогенез

При пирофосфатной артропатии отложение кальция **пирофосфата** происходит в гиалиновом и фиброзном хрящах (**хондрокальциноз**), в волокнистой соединительной ткани сухожилий и связок.

При **первичной (идиопатической)** форме накопление кальция **пирофосфата** в суставном хряще происходит вследствие нарушения активности ферментов, регулирующих метаболизм этого соединения. Установлено повышение активности **пирофосфогидролаз**, расщепляющих **нуклеозид-трифосфаты** и АТФ до **нуклеозид-монофосфатов** и пирофосфата, а также снижение активности щелочной **фосфатазы** и неорганической **пирофосфатазы**, разрушающей неорганический **пирофосфат** до фосфата. Благоприятные условия для отложения кальция пирофосфата создаются также вследствие возрастных изменений в хрящах (уменьшение содержания **протеогликанов**, коллагена, фрагментация **коллагеновых** волокон, аномалии состава **гликозаминогликанов**), в синовии и связках (фиброзная метаплазия).

При **вторичной** пирофосфатной артропатии накоплению кристаллов в хрящах способствуют изменения самих хрящей, что наблюдается при вышеназванных заболеваниях (см. раздел «Этиология»).

Отложение кристаллов кальция пирофосфата в хрящи способствует дальнейшим дегенеративным изменениям в них. При проникновении кристаллов в полость сустава и взаимодействии их с клетками синовии и компонентами синовиальной жидкости раз-

вивается воспалительная реакция, **которая** усугубляет деструкцию хряща.

Клиническая картина

Клинические симптомы **пирофосфатной артропатии** обусловлены сочетанием двух патологических процессов: микрокристаллического **синовита** и дегенеративных изменений внутрисуставного хряща (**остеоартроз**). Различают следующие клинические варианты заболевания (Н. В. Бунчук, 1997):

1. **Псевдоостеоартроз**. Чаще всего поражаются коленные, **лучезапястные**, тазобедренные, реже — голеностопные, локтевые, **пястно-фаланговые** суставы. Обычно вовлекаются в патологический процесс два-четыре сустава. Больные жалуются на боли в указанных суставах при движениях, длительном стоянии. При исследовании суставов отмечаются небольшая их припухлость, маловыраженная **деформация**, ограничение движений.
2. **Псевдоподагра**. Эта форма характеризуется внезапным приступообразным началом. Чаще поражаются один или **небольшое** количество различных суставов, но обычно коленные. Появляются резкие боли, выраженная **отечность** и покраснение кожи в области сустава, ограничение **движений**, при этом у многих больных отмечается высокая температура тела. Клиника этой формы очень напоминает приступ подагры. Острый артрит продолжается 1-2 недели и полностью проходит. В течение года приступы артрита неоднократно рецидивируют.
3. **Псевдоревматоидный артрит**. При этой форме отмечается стойкое воспаление многих суставов, в том числе мелких суставов кистей и стоп. Но в отличие от РА не развиваются характерная деформация суставов кисти и эрозии на рентгенограммах, в крови не выявляется ревматоидный фактор.
4. **Псевдонейропатическая форма**. Эта форма напоминает **нейропатическую артропатию** при **синдроме** или спинной сухотке (*tabes dorsalis*) и характеризуется выраженной деструкцией одного или нескольких крупных суставов.
5. **Форма, напоминающая анкилозирующий спондилоартрит**. Эта форма наблюдается очень редко. Она характеризуется поражением периферических суставов, болями и ограничением движений в позвоночнике, рентгенологическими признаками **кальциноза** межпозвонковых дисков. Классической клиники и **рентгенологических** признаков **сакроилеита** нет. Отсутствуют также **синдромы**.
6. **Моноформа** — стойкое поражение одного сустава, чаще коленного, с **наклонностью к формированию анкилоза**.

При **пирофосфатной артропатии** имеются также симптомы поражения **периартикулярных** тканей, синовиальных сумок (бурситы) и сухожилий.

Диагностические критерии

Излагаются по **McCarty** (1972) (цит.: Н. В. Бунчук, 1997).

1. Обнаружение кристаллов **пирофосфата** кальция (в синовиальной жидкости, в **биоптатах** тканей или на секции) при условии верификации их структуры методом рентгеновской дифракции.
2. Обнаружение в синовиальной жидкости моно- или **триклинных** кристаллов, имеющих характерные для кристаллов кальция пирофосфата оптические свойства (отсутствие или слабоположительная **двулучепреломляемость** и др.), методом поляризационной микроскопии с использованием компенсатора.
3. Наличие типичного **хондрокальциноза** на рентгенограммах.
4. **Острый** артрит, особенно коленных или других крупных суставов.
5. Хронический артрит, особенно с поражением коленных, тазобедренных, **лучезапястных**, запястных, локтевых, плечевых или **пястно-фаланговых** суставов, течение которого сопровождается острыми атаками.

Диагноз пирофосфатной артропатии достоверен при обнаружении первого критерия или сочетания второго и третьего критериев. Диагноз считается вероятным, если только обнаруживаются кристаллы кальция пирофосфата в синовиальной жидкости или только **хондрокальциноз** на рентгенограммах суставов.

Диагноз считается возможным или предположительным при выявлении четвертого и пятого критериев.

Лабораторные данные

Лабораторные данные не характерны. В периоде выраженных проявлений болезни возможно увеличение СОЭ и количества лейкоцитов в крови.

В синовиальной жидкости обнаруживаются кристаллы кальция пирофосфата методом поляризационной микроскопии с использованием компенсатора.

Рентгенография суставов

В первую очередь **кальцификация** обнаруживается в области лучезапястных суставов (треугольный хрящ, расположенный между **дистальным** участком локтевой кости и первым рядом костей запястья), мениска коленных суставов и в области лобкового симфиза. Эти области исследуются рентгенологически в первую очередь. Характерен также **кальциноз** хряща тазобедренных и коленных суставов, фиброзных участков межпозвонковых дисков. Кроме того, определяются признаки, типичные для **остеоартроза**: су-

жение суставной щели, склероз и **кистовидные** просветления **субхондральных** отделов костей, остеофиты.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: мочевая кислота, кальций, общий белок, белковые фракции, **серомукоид**, **гаптоглобин**, фибрин, **сиаловые** кислоты.
3. Исследование синовиальной жидкости (выявление кристаллов кальция **пирофосфата** методом поляризационной микроскопии с использованием компенсатора).
4. Рентгенография коленных, **лучезапястных** суставов, области локтевого симфиза и других пораженных суставов.

БОЛЕЗНИ ОТЛОЖЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ КАЛЬЦИЯ ФОСФАТОВ ОСНОВНЫХ

Болезни отложения кристаллов кальция фосфатов основных — группа заболеваний опорно-двигательного аппарата, при которых в различных тканях происходит отложение основных кальция фосфатов — **гидроксиапатита**, **октакальция** фосфата, **трикальция** фосфата.

К этой группе заболеваний относят: **кальцифицирующий** периартрит; **кальцифицирующий тендинит** и бурсит; синдром «плечо/коленный сустав **Милуоки**»; вторичные кристаллические **артропатии** при **ХПН**, системной склеродермии, полимиозите, смешанном соединительно-тканном заболевании, повреждениях спинного мозга и периферических нервов, после локальных инъекций **глюкокортикоидов**; опухолевый **кальциноз**; **гиперфосфатемический** и не **гиперфосфатемический** кальциноз.

Этиология и патогенез отложения кристаллов кальция фосфатов основных в большинстве случаев неизвестны. Кристаллы основных кальция фосфатов, откладываясь в синовии, сухожилиях, **стимулируют** жизнедеятельность соединительнотканых клеток, что сопровождается гиперпродукцией **цитокинов** и **протеаз** (в том числе, **коллагеназы**).

Кальцисево-фосфорные кристаллы поглощаются **фагоцитами**, развивается воспалительная реакция. **Коллагеназа** вызывает **деструкцию хряща**.

Клиническая картина

Болеют преимущественно лица пожилого возраста, **чаще** всего женщины. Основные жалобы больных — боли и ограничение движений в одном из плечевых суставов (иногда в **обоих**), нередко одновременно и в **коленных**. При осмотре отмечается **дефигурация** и припухлость одного из плечевых суставов, ограничение движений, невозможность поднять руку выше горизонтального уровня. При движениях часто определяется хруст в области плечевого сустава. В отдельных случаях могут быть аналогичные изменения со стороны тазобедренных и локтевых суставов.

Объективные изменения со стороны второго плечевого сустава аналогичны, но значительно менее выражены. У половины больных отмечается патология коленных суставов (ограничение движений, припухлость и даже выпот).

Синдром «плечо/коленный сустав Милуоки» — **артропатия** плечевых и коленных суставов вследствие отложения кристаллов основных кальция фосфатов. Описана группой авторов из штата Милуоки (США).

Методы выявления кристаллов кальция фосфатов основных

1. Рентгенография суставов и мягких тканей. Метод мало чувствителен и не позволяет идентифицировать откладывающиеся соединения кальция (кальция **пирофосфат**, кальция **оксалат**, кальция фосфаты основные).
2. Обнаружение кристаллов кальция фосфатов основных в синовиальной жидкости или тканях методом сканирующей электронной микроскопии; идентификация — методом трансмиссионной электронной микроскопии, рентгеновской дифракции и инфракрасной спектроскопии.
3. Метод полуколичественного определения кристаллов **гидроксиапатита** в синовиальной жидкости путем связывания этих соединений (в отличие от кристаллов кальция **пирофосфата**) с **бифосфонатами**, меченными ^{14}C .

Рентгенологическое исследование суставов

Выявляются следующие симптомы:

- изменение формы головки плеча и ее подвывих, сглаживание бугорков, краевые кисты;
- **субхондральный** остеосклероз;
- сужение суставной щели;
- дегенеративные изменения суставной впадины лопатки — неровность ее, субхондральный склероз;
- **кальцификация** мягких тканей в области плеча и сухожилий;

- явления **остеоартроза коленных** суставов, реже — **остеоартроз** тазобедренных и локтевых суставов.

Исследование синовиальной жидкости

Обнаруживаются кристаллы **гидроксиапатита**, иногда вместе с кристаллами кальция **пирофосфата**.

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз — системное заболевание **скелета**, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, ведущими к повышению хрупкости кости и появлению переломов (Международная конференция по **остеопорозу**, Амстердам, 1996).

Проблема **остеопороза** чрезвычайно актуальна и по значимости занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний после **сердечно-сосудистых**, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

В **США**, Европе и Японии страдают **остеопорозом** 75 млн. человек, из них $\frac{1}{3}$ составляют женщины в **постменопаузальном** периоде. В последние годы наметилась тенденция к увеличению количества больных, страдающих остеопорозом. Переломы шейки бедра, связанные с остеопорозом, наряду с ИБС, раком матки, раком молочной железы являются наиболее частыми причинами смерти женщин (**Cummings**, 1989).

Факторы риска развития остеопороза

Риск развития остеопороза определяется двумя важнейшими обстоятельствами: величиной массы костной ткани, накопленной к 30-40 годам, и скоростью ее последующего снижения.

В свою очередь, эти две важнейшие детерминанты находятся под воздействием большого количества факторов риска, которые можно разделить на следующие группы.

Факторы риска развития первичного (идиопатического) остеопороза

I группа — генетические и индивидуальные факторы риска

Генетический фактор и семейный анамнез

Генетический фактор играет определенную роль в развитии остеопороза. Известно, что максимальная костная масса, т. е. количество костной ткани к моменту прекращения линейного роста, обуславливается генетически. При оптимальном количестве костной массы к моменту окончания роста риск развития остеопороза значительно меньше, чем при недостаточном ее количестве. По наследству могут передаваться мутации генов, обуславливающих недостаточное количество костной массы. Возникновению генетических мутаций могут способствовать ионизирующая радиация, различные химические соединения и другие факторы. **Системный остеопороз** может прослеживаться в нескольких поколениях.

Белая и азиатское происхождение

Установлено, что лица, **принадлежащие** к белокожей расе или имеющие азиатское происхождение (японцы, китайцы, вьетнамцы и др.), в гораздо большей мере предрасположены к развитию **остеопороза**, чем лица черной расы. Известно, что костная масса у негров на 5% у мужчин и на 6% у женщин больше, чем у лиц белокожей расы.

Низкорослость и малая масса тела

Низкорослость, субтильное телосложение («узкая **кость**»), малая масса тела (меньше 58 кг) предрасполагают к развитию системного **остеопороза**, особенно у женщин после менопаузы. У женщин с избыточной массой тела риск развития остеопороза меньше в связи с большей костной массой. Имеет значение также и тот факт, что в жировой ткани проходит трансформация **надпочечниковых андрогенов** в эстрогены. Этим объясняется меньший риск развития остеопороза у полных женщин в **постменопаузальном** периоде.

Пожилый и старческий возраст

По мере старения костная масса снижается во всех участках скелета у представителей всех рас как у женщин, так и у мужчин. Это является результатом уменьшения функции остеобластов и активации — остеокластов. Остеобласты все хуже заполняют полости резорбции, созданные остеокластами. С возрастом в **постменопаузальном** периоде активность остеокластов резко возрастает, уменьшается количество **трабекул** и истончается корковый слой.

Кости созидаются у обоих полов до **25** летнего возраста (по некоторым данным — до 18-20 лет). Затем до 40 лет жизни костная компактная масса сохраняется на том уровне, который достигнут в **25** лет. После этого у лиц обоих полов происходит незначительная ее убыль (0.34-0.4% в год), которая продолжается у мужчин на уровне 0.4% в год и к 90 годам достигает в итоге 18.9%.

У женщин ежегодная **убыль** кортикальной массы в возрасте от 50 до 80 **лет** жизни составляет **0.9-1.1%** и к 90 годам достигает 32.45%.

Потеря губчатого вещества начинается с 20-30 лет у лиц обоего пола и составляет **1%** в год. К 70 годам общая потеря губчатого вещества достигает **35-40%**.

Женский пол

У женщин процесс уменьшения компактного вещества с возрастом идет более **выраженно**, чем у мужчин. Это обстоятельство, а также наступление менопаузы обуславливает большую частоту остеопороза у женщин.

Менопауза

У женщин после менопаузы в возрасте 50-80 лет происходит большая потеря компактного вещества костной массы, чем у мужчин. Потеря губчатого вещества в **постменопаузальном** периоде также значительно увеличена по сравнению с нормальной возрастной потерей в периоде с сохраненной менструальной функцией. **Указанные** обстоятельства обуславливают значение **постменопаузального** периода как важнейшего фактора риска развития **остеопороза**.

Возраст 50 лет — это своего рода возрастной пик женщин, после которого начинается выраженное развитие **остеопороза**.

Преждевременное наступление менопаузы

У женщин с преждевременной менопаузой потеря костного вещества и развитие остеопороза происходит значительно быстрее по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает в физиологические сроки.

Длительность грудного вскармливания более 6-8 месяцев

При грудном кормлении ребенка женщина теряет значительное количество кальция. За период грудного вскармливания потеря костной массы кормящей матери может составить от 2 до 6% (Myers, 1980). Потеря кальция с грудным молоком приводит к увеличению секреции **паратормона** (вторичный **гиперпаратиреоз**) с компенсаторной целью, чтобы увеличить **реабсорбцию** кальция из кишечника, а также поступление его в кровь из костной ткани, и, таким образом, стабилизировать содержание кальция в крови и в грудном молоке. В то же время, избыток паратормона способствует развитию остеопороза.

Большое количество беременностей

Количество беременностей более 3 способствует более быстрому наступлению остеопороза.

Бесплодие, нерегулярные менструации, позднее появление первой менструации, удаление яичников до наступления естественной менопаузы

Указанные факторы в значительной мере способствуют развитию остеопороза и являются, таким образом, существенным фактором риска.

II группа факторов риска, связанных с образом жизни

Ко II группе относятся малоподвижный образ **жизни**, курение (никотин способствует **кальциурии**).

ГО группа факторов риска, связанных с питанием***Недостаточное поступление кальция с пищей***

Установлено, что употребление кальция в количестве менее 1000 **мг** в сутки способствует развитию **остеопороза**. В периоде менопаузы и с увеличением возраста потребность в кальции возрастает,

Повышенное употребление с пищей белка

Избыточное употребление белка ведет к ацидозу и высвобождению фосфора и кальция из костей. Вегетарианцы с многолетним стажем в возрасте старше 60 лет имеют повышенное до 40% содержание минеральных веществ в лучевой кости по сравнению с лицами, употребляющими разнообразную пищу. Костная масса последовательно возрастает в следующем ряду: лица, питающиеся рыбой, лица, употребляющие разнообразную пищу, вегетарианцы.

Повышенное употребление с пищей жиров и пищевой клетчатки

Жиры и пищевая клетчатка уменьшают всасывание в кишечнике кальция. Поэтому чрезмерное употребление этих продуктов способствует развитию остеопороза.

Повышенное употребление кофе

Употребление кофе больше 5 чашек в день способствует развитию остеопороза путем усиления **кальциурии**.

Злоупотребление алкоголем

Злоупотребление алкоголем постепенно снижает костную массу, угрожает развитием остеопороза.

Факторы риска развития вторичного остеопороза**Факторы риска, обусловленные заболеваниями**

Следующие заболевания способствуют развитию вторичного остеопороза.

1. **Неврогенная анорексия** (в связи с отказом от еды и недостаточным поступлением кальция).
2. Токсический зоб (избыток **тиреоидных** гормонов способствует **катаболическим** процессам в костях и развитию остеопороза).
3. Болезнь и синдром **Иценко-Кушинга** (избыток **кортизола** в организме вызывает **остеопороз** в связи с усилением **катаболических** процессов в костях).
4. Акромегалия (в связи с выраженной **кальциурией**).
5. Гипотиреоз.
6. **Инсулинзависимый** сахарный диабет (дефицит инсулина способствует преобладанию в костной ткани катаболических процессов).

7. Ревматоидный артрит.
8. **Анкилозирующий спондилоартрит.**
9. **Гиперпаратиреоз** (избыток паратгормона активизирует деятельность **остеокластов**, способствует выведению кальция из костей и развитию **остеопороза**).
10. Заболевания **желудочнокишечного** тракта (резекция желудка, **гастроэктомиа**, хронический энтерит различной этиологии с синдромом **мальабсорбции**, хронический панкреатит) в связи с нарушением всасывания кальция.
11. Несовершенный **остеогенез** (болезнь **Лобштейна**) — врожденное **заболевание**, проявляющееся **остеопорозом**, частыми переломами, тугоухостью, голубыми склерами, выпячиванием в области затылочной кости.
12. Первичный **билиарный** цирроз печени.
13. **Пролактинома.**
14. Болезни крови — гемолитическая анемия, **гемохроматоз**, **талассемия**.
15. **Гипогонадизм.**
16. Синдром **Шершевского-Тернера**.

Длительное применение лекарственных средств

- **тиреоидных** гормонов;
- **глюкокортикоидов** (более 3000 мг преднизолона на курс);
- гепарина;
- лития;
- **спиронолактона**;
- **противосудорожных** средств (при длительности лечения более 8 недель);
- фенацетина;
- **тетрациклинов**;
- диуретиков;
- циклоспорина;
- производных **фенотиазина**;
- **антацидов**, содержащих алюминий (эти препараты нарушают абсорбцию фосфатов, что приводит к мобилизации кальция и фосфатов из костей и развитию остеопороза).

В связи с широким распространением терапии **глюкокортикоидами** целесообразно остановиться на особенностях развития **остеопороза**, индуцированного **глюкокортикоидами**.

Факторами риска развития **глюкокортикоидного** остеопороза являются:

- высокая суммарная доза глюкокортикоидов — согласно Т. Gee, (1996) более 7.5 мг преднизолона в день дольше 3 месяцев; по

данным **Gennari** (1986) при лечении **преднизолоном** в суточной дозе 20 мг потеря костной массы в поясничном отделе позвоночника составляет **20-30%** в первые 6-12 месяцев лечения, а затем выходит на плато (**3.5%**);

- возраст старше 50 лет;
- **постменопаузальный** период;
- низкая масса тела;
- гиподинамия;
- другие факторы риска развития **остеопороза** (см. выше).

Основные *патогенетические факторы* **глюкокортикоидного** остеопороза:

- уменьшение всасывания кальция в кишечнике под воздействием больших доз **глюкокортикоидов**;
- повышение экскреции кальция с мочой;
- снижение экспрессии рецепторов для витамина **D₃**;
- усиление синтеза **паратгормона**;
- снижение синтеза половых гормонов;
- снижение синтеза PgE2 (он стимулирует синтез коллагена и **неколлагеновых** белков **остеобластами**);
- снижение синтеза коллагена и неколлагеновых белков костной ткани;
- снижение синтеза локальных факторов роста костной ткани (**инсулиноподобного** фактора роста **ИПФР-1**, трансформирующего фактора роста ТФР-β);
- нарушение экспрессии молекул адгезии (**β-интегрина**) на остеобластах и вследствие этого снижение взаимодействия остеобластов с костным мозгом и угнетение синтеза остеобластами костного вещества;
- подавление синтеза **остеокальцина**.

Длительная иммобилизация

1. Длительный постельный режим.
2. Паралич конечностей, **миопатии**.
3. Длительное пребывание в условиях невесомости (в космических полетах).

Патогенез

Костная ткань (компактная и **трабекулярная**) состоит из клеточных **элементов**, межклеточного вещества (органической основы кости) и минеральных веществ.

Межклеточное вещество — органический **матрикс** из коллагена и неколлагеновых белков. Около 85-90% костных белков составляет коллаген, представленный фибриллами разного диаметра, ок-

руженных кристаллами **гидроксиапатита** и скрепленных **гликозаминогликанами, гликопротеидами**.

Неколлагеновые белки составляют около 10-15% органического матрикса кости. **Различают** четыре группы **неколлагеновых** белков:

- **протеогликаны (гликозаминогликаны)** — обеспечивают консолидацию **коллагеновых** волокон и их связь с кристаллами минералов;
- белки, обеспечивающие межклеточное взаимодействие: **тромбоспондин, костный сиалопротеин, остеопонтин, фибронектин**; первым трем из них присуща способность связывать ионизированный кальций;
- **γ-карбоксилированные** белки — **матриксный глупротейн** (функция его неизвестна) и **остеокальцин** (синтезируется остеобластами) — **стимулятор ремоделирования** костной ткани; активность остеокальцина считается маркером скорости **костеобразования**;
- белки, стимулирующие рост кости (ростовые факторы) — **инсулиноподобный фактор роста-1**, трансформирующий фактор роста, **тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов**. Эти факторы синтезируются остеобластами и стимулируют их рост.

Клеточные элементы костной ткани

Остеобласты — располагаются слоями на костной поверхности и выполняют следующие функции:

- синтез коллагена и формирование его волокон;
- синтез неколлагеновых белков — **протеогликанов, остеокальцина, остеопонтина, костного сиалопротеина**;
- синтез ферментов: щелочной **фосфатазы, коллагеназы**, активатора **плазминогена**;
- участие в транспорте кальция и фосфатов в костный **матрикс** и росте кристаллов гидроксиапатита;
- продукция **остеокластстимулирующего и остеокластингибирующего факторов**, активность которых регулируется **эстрогенами**.

На мембране остеобластов **экспрессируются** рецепторы для **паратормона**, а в ядрах — для витамина **D₃** и половых гормонов. Регуляция деятельности остеобластов осуществляется **паратормоном** и витамином **D₃**:

- **паратормон** регулирует транспорт ионов, аминокислот, синтез коллагена, стимулирует циклический **аденозинмонофосфат**;
- витамин **D₃** стимулирует синтез матрикса, **костноспецифических** белков, щелочной фосфатазы.

Остеокласты расположены на **внутренних** поверхностях **трабекулярных** и компактных образований костей и выполняют резорбцию костного **матрикса** благодаря секреции кислой **фосфатазы** и других **лизосомальных** ферментов. Маркером уровня резорбции костной ткани служит содержание в крови кислой **фосфатазы**.

На мембране остеокластов **экспрессируются** рецепторы Fc , C_3 , и рецепторы для **кальцитонина**, а в ядрах — для эстрогенов.

Деятельность остеокластов регулируют следующие факторы:

- **паратгормон** и активная форма витамина D_3 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — стимулируют **дифференцировку** предшественников остеокластов и костную резорбцию;
- **кальцитонин** — **ингибирует** активацию остеокластов, подавляет пролиферацию и дифференциацию предшественников остеокластов;
- эстрогены — тормозят трансформацию предшественников остеокластов и деятельность последних;
- локальные факторы — трансформирующий фактор роста, **интерлейкин-1**, фактор некроза опухоли стимулируют функцию остеокластов, а **γ -интерферон** — тормозит.

Остеоциты — наиболее многочисленные клетки костной ткани, считаются финальной стадией развития остеобластов и выполняют следующие функции:

- стимулируют коллаген, **гликозаминогликаны**;
- активно участвуют в обмене веществ (белковом, водном, минеральном) в костной ткани;
- участвуют в формировании новой костной ткани.

Минеральные вещества костной ткани

Основными минералами костной ткани являются кальций и фосфор. В костях содержится 99% всего кальция, 87% фосфора и 58% магния, имеющих в организме. Кальций и фосфор входят в состав **гидроксиапатитов**. Кроме того, в костной ткани содержатся также натрий, калий, магний, железо, свинец.

В костной ткани постоянно идет процесс **ремоделирования**, т.е. резорбция (рассасывание) костной ткани и замещение ее новой тканью (новое **костеобразование**).

В процессе ремоделирования различают следующие фазы: активация → резорбция → фаза «обращения» → новообразование.

В фазе резорбции главная роль принадлежит остеокластам, фаза новообразования костной ткани определяется прежде всего созидательной функцией остеобластов.

Конечным итогом ремоделирования является самообновление костной ткани.

В среднем возрасте скорость обновления скелета составляет примерно 896 массы костной ткани в год, в том числе, около 4% в **компактном** и около 20% — в губчатом веществе.

Процесс **ремоделирования** костной ткани генетически запрограммирован и регулируется гормональными и локальными факторами.

Гормональные и локальные факторы регуляции ремоделирования костной ткани

А. Гормональные факторы

1. **Паратгормон.** Паратгормон оказывает свое регулирующее влияние на **ремоделирование** костной ткани, имея точками приложения своего действия кость, почки, **желудочнокишечный** тракт.

1. Влияние паратгормона на кость:

- нарушает способность остеобластов синтезировать костную матрицу (**коллаген**);
- способствует превращению остеобластов в остеокласты;
- активирует остеокласты, разрушающие костную матрицу;
- повышает активность **коллагеназы** остеокластов;
- повышает растворимость **гидроксиапатитов**;
- усиливает поступление в кровь из костной ткани кальция и фосфора.

В связи с тем, что остеокласты не **экспрессируют** рецепторы для паратгормона, его стимулирующее влияние на костную резорбцию проявляется только в присутствии остеобластов и **остеобластных** факторов — **остеокластстимулирующего** и **остеокластингибирующего**. Паратгормон может оказывать двоякое действие на костную ткань. Большие количества паратгормона и длительное его введение стимулируют резорбцию костной ткани и **ингибируют** формирование кости в связи с торможением синтеза коллагена и костного **матрикса**. Прерывистое введение паратгормона и его небольшие дозы стимулируют остеобласты и синтез коллагена и образование костной ткани, что обусловлено способностью паратгормона повышать активность **инсулиноподобного** фактора **роста-1**.

2. Влияние паратгормона на почки:

- угнетает **реабсорбцию** фосфатов в проксимальных канальцах, что ведет к **фосфатурии** и **гипофосфатемии**;
- увеличивает реабсорбцию кальция в **дистальных** почечных канальцах и повышает содержание кальция в крови;
- повышает в почках активность **гидроксилазы**, под влиянием которой происходит превращение **25(OH)D₃-гидроксивитамина D₃** в активную форму **1.25(OH)₂D₃ (кальцитриол)**, который усиливает всасывание кальция в кишечнике.

3. Влияние **паратгормона** на кишечник:

- в присутствии витамина **D₃** усиливает всасывание кальция;

II. **Кальцитонин** — продуцируется **парафолликулярными** клетками щитовидной железы и оказывает следующее влияние на костную ткань и метаболизм кальция и фосфора:

- **ингибирует** деятельность остеокластов и тем самым резорбцию костной ткани;
- стимулирует деятельность остеобластов, синтез **костного матрикса** и отложение кальция в костях;
- снижает содержание кальция в крови, стимулируя поступление его в кости;
- стимулирует поглощение костями фосфора и снижает содержание **фосфатов** в крови;
- увеличивает экскрецию с мочой кальция, **фосфора**, натрия, магния, **калия**, воды;
- стимулирует превращение в почках неактивной формы витамина **D₃** в активную **1.25(OH)₂D₃** (**кальцитриол**) вместе с **паратгормоном**.

III. **Инсулин**:

- стимулирует синтез компонентов костного матрикса, активируя остеобласты;
- принимает участие в минерализации костной ткани.

IV. **Соматотропный гормон**:

- стимулирует деятельность остеобластов через специфические рецепторы и посредством регуляции синтеза **инсулиноподобного фактора роста-1**;
- принимает участие в линейном росте костей.

V. **Глюкокортикоидные гормоны**:

- в физиологических концентрациях стимулируют синтез коллагена остеобластами вследствие усиления связывания **инсулиноподобного фактора роста** с его рецепторами;
- в **супрафизиологических** (терапевтических) концентрациях **ингибируют** синтез остеобластами коллагена.

VI. **Половые гормоны**:

Тестостерон стимулирует синтез костного матрикса, коллагена. Действие эстрогенов опосредуется их связыванием со специфическими внутриклеточными рецепторами. Эстрогены регулируют экспрессию ядерных **протоонкогенов** в остеобластах и остеокластах, кодирующих факторы транскрипции. Последние, в свою **очередь**, регулируют активность генов нескольких **цитокинов** и факторов роста.

Эстрогены снижают костную резорбцию и усиливают синтез

костной ткани, **ингибируя** активность **остеокластстимулирующего** фактора остеобластов и активируя активность **остеокластингибирующего** фактора остеобластов.

VII. **Дигидрооксивитамин D₃** (активная форма витамина D₃, гормон **кальцитриол**)

В коже человека содержится **провитамин D-7-дегидрохолестерол**, который под влиянием ультрафиолетового облучения превращается в неактивную форму витамина D₃ — **холекальциферол**. Далее **холекальциферол** транспортируется в печень, где превращается во вторую неактивную форму витамина D₃ — **гидроксивитамин D₃-25(OH)D₃**. Затем в почках под влиянием **гидроксилазы**, активируемой **паратгормоном**, происходит превращение **гидроксивитамина D₃-25(OH)D₃** в **дигидроксивитамин D₃-1.25(OH)₂D₃** — биологически активную форму витамина D₃, рассматриваемую в настоящее время как гормон кальцитриол. Кальцитриол усиливает всасывание в кишечнике кальция и увеличивает **реабсорбцию** фосфатов в почечных канальцах, участвует в процессе дифференциации остеокластов. Этапы превращения провитамина D₃ в биологически активную форму представлены на рис. 1.

VIII. **Гормоны щитовидной железы**

Механизм влияния гормонов щитовидной железы на костную ткань окончательно не выяснен. Считается, что остеокласты более чувствительны к гормону щитовидной железы, чем остеобласты. Физиологическая концентрация **тиреоидных** гормонов необходима для процесса **ремоделирования** костной ткани. При **гипертиреозе** повышены как созидание **кости**, так и костная резорбция, однако последняя преобладает и это является причиной ускоренной перестройки костей. При гипотиреозе костная перестройка замедлена или не происходит совсем.

В. **Локальные регуляторы ремоделирования костной ткани**

Локальные факторы, регулирующие **ремоделирование** костной и хрящевой ткани, синтезируются костными клетками (фактор роста β, **инсулиноподобный** фактор **роста-1**). К локальным факторам относятся также и **цитокины** — медиаторы иммунного ответа.

I. **Инсулиноподобные факторы роста** — семейство полипептидных молекул с молекулярной массой 7600 D, способных стимулировать митоз клеток-мишеней. Синтез **инсулиноподобных** факторов роста (ИПФР) регулируется **соматотропином**. Описано две формы ИПФР (I и II), при этом **ИПФР-I** в 7 раз активнее **ИПФР-II**. ИПФР-I увеличивает синтез и **ингибирует** распад коллагена, усиливает образование костного **матрикса**, стимулирует репликацию **osteoblastов**.

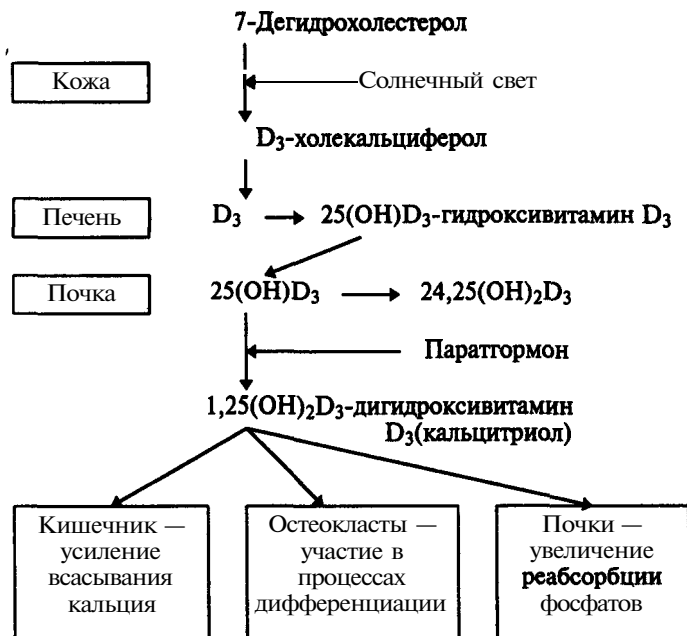


Рис. 1. Схема превращения провитамина **D₃** в биологически активную форму **кальцитриол**.

Физиологические количества **паратормона** усиливают синтез **ИПФР-I**, а **глюкокортикоиды**, напротив, угнетают. Костные клетки синтезируют не менее шести **ИПФР-связывающих** белков, которые увеличивают **тропность** ИПФР к клеткам-мишеням. В крови определяется главным образом ИПФР-связывающий белок третьего типа, который потенцирует эффекты ИПФР-I. **ИПФР-связывающий** белок четвертого типа **ингибирует** пролиферацию костных клеток.

II. **Трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β)**. К семейству ТФР-β относятся 5 белков. Биологические эффекты этих белков опосредуются взаимодействием со специфическими клеточными рецепторами, которые **экспрессируются** на костных клетках. ТФР усиливает репликацию остеобластов и активирует синтез остеобластами коллагена, **остеопонтина**, щелочной **фосфатазы** (Centrella, 1994). Синтез ТФР-β усиливается под влиянием половых гормонов и **кальцитриола**.

III. **Фактор роста фибробластов** — стимулирует синтез коллагена остеобластами.

IV. **Тромбоцитарный фактор роста** — регулирует костную

резорбцию и репликацию костных клеток.

V. **Цитокины** — низкомолекулярные белковые клеточные регуляторы **процессов** межклеточных взаимодействий, роста и дифференциации **гемопоэтических** клеток и воспалительных реакций.

В **ремоделировании** костной ткани принимают участие следующие **цитокины**: **интерлейкины-1- β** (вырабатывается моноцитами, макрофагами, **фибробластами**); **интерлейкин-6** (вырабатывается **T-лимфоцитами**, макрофагами, моноцитами, фибробластами); **интерлейкин-4** (вырабатывается T- и **B-лимфоцитами**, макрофагами, **базофилами**); **интерлейкин-11** (вырабатывается фибробластами); **интерлейкин-10** (продуцируется T- и B-лимфоцитами, макрофагами); **интерферон- γ** (продуцируется T- лимфоцитами); фактор некроза опухоли- α (продуцируется **нейтрофилами**, активированными лимфоцитами, моноцитами); **колониестимулирующие** факторы.

Среди названных **цитокинов** стимулируют образование и функцию остеокластов **колониестимулирующий** фактор, **интерлейкины-3, 6, 11**; стимулируют костную резорбцию — фактор некроза опухоли — α и β , **интерлейкины-1- β** . Напротив, костную резорбцию тормозят **интерлейкины-4, 10, 13**, а также интерферон- γ .

Определенную роль в ремоделировании кости играют также **лейкотриены, простагландины**, азота оксид, витамин A, нейтральный фосфат.

Исходя из всего вышеизложенного, можно считать наиболее важными следующие патогенетические факторы **остеопороза**, характерные для всех его разновидностей:

- снижение продукции ростовых факторов, активности остеобластов и их репликации, повышение активности цитокинов, стимулирующих остеокласты (**интерлейкина-1 и 3, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего** фактора и др.);
- нарушение нормальных взаимоотношений между основными функциональными системами костной ткани (т.е. гиперактивность остеокластов и снижение активности остеобластов), что нарушает процесс **ремоделирования** и приводит к снижению костной массы;
- генетически обусловленная предрасположенность и дисбаланс в системе гормональной регуляции метаболизма кальция (дисфункция щитовидной и половых желез, повышенная активность **паращитовидных** желез, нарушение образования **кальцитриола** и др.), что способствует нарушению процесса ремоделирования костной ткани.

В развитии **постменопаузального** остеопороза наряду с вышеприведенными патогенетическими факторами огромную роль играет снижение эстроген-образовательной **функции яичников**. Остеобласты и остеокласты имеют рецепторы к эстрогенам, т. е. они

являются **клетками-мишенями** для эстрогенов. Клетки-предшественники остеобластов и сами остеобласты вырабатывают **остеокластстимулирующий** фактор, в качестве которого выступают **интерлейкины 1 и 6**. **Остеокластстимулирующий** фактор стимулирует превращение предшественников остеокластов в остеокласты. Активность **остеокластстимулирующего** фактора **ингибируется** эстрогенами. Остеобласты синтезируют также **остеокластингибирующий** фактор, активность которого стимулируется эстрогенами.

Эстрогены оказывают также прямое быстрое **ингибирующее** влияние на активность остеокластов и продукцию **лизосомальных ферментов**.

В конечном **итоге**, эстрогены **ингибируют** резорбцию костной ткани, связанную с деятельностью остеокластов.

При дефиците эстрогенов в **постменопаузальном** периоде нарушается нормальное **эстрогензависимое** равновесие между остеобластами и остеокластами с преобладанием последних. Активная деятельность остеокластов вызывает развитие **остеопороза**. В патогенезе **постменопаузального** остеопороза наряду с дефицитом эстрогенов имеет большое значение изменения в функционировании системы **паратгормон-кальцитонин-витамин D₃** (кальцитриол). С возрастом уменьшается превращение в коже провитамина D в **холекальциферол** и дальнейшее его превращение в почках и печени в активную форму **кальцитриол**. Это ведет к нарушению всасывания ионизированного кальция в кишечнике. Секретция паратгормона и **кальцитонина** зависит от концентрации в крови ионизированного кальция. В постменопаузальном периоде уменьшается всасывание кальция из кишечника, в определенной степени повышается активность **паратгормона**, снижается уровень кальцитонина, что способствует развитию остеопороза.

Классификация

Единой классификации остеопороза нет.

Н. Ф. Сорока, Е. Д. Белоенко, О. А. Савчук (1996) приводят следующую классификацию остеопороза:

A. Первичный остеопороз.

I. Наследственный.

II. **Ювенильный**.

III. **Инволютивный** (тип I — **постменопаузальный**, тип II — **сенильный**).

IV. **Идиопатический** в среднем возрасте (или остеопороз половой зрелости)

B. Вторичный остеопороз

I. При эндокринных заболеваниях (**гипогонадизм**, сахарный диабет, **гиперпаратиреоз**, тиреотоксикоз, акромегалия, **гиперпролактинемия**, **гиперкортицизм**).

II. При диффузных болезнях соединительной ткани.

- III. При заболеваниях **желудочнокишечного** тракта (состояние после резекции желудка, кишечная **мальабсорбция**, хронические заболевания печени).
 - IV. **Пострадиационный**.
 - V. **Иммобилизационный**.
 - VI. **Ятрогенный**.
 - VII. При заболеваниях крови (**миеломная болезнь**, лейкозы).
 - VIII. Алиментарный.
 - IX. Остеопороз космонавтов
- С. Локальный остеопороз.
- I. После травм (**нейротрофический**, **постиммобилизационный**).
 - II. Вызванный воспалительными заболеваниями костей.
 - III. При деструктивном процессе в костях (метастазы опухоли).

Комментарий к классификации

A. **Первичным** является **остеопороз**, развивающийся как самостоятельный процесс, носящий системный характер и не связанный с причинами, названными в графе «вторичный остеопороз». Первичный остеопороз составляет около 80-95% всех форм остеопороза.

I. **Наследственный остеопороз** встречается как семейное заболевание, передается по наследству.

II. **Ювенильный остеопороз** — системный остеопороз неизвестной этиологии, развивающийся у юношей и девочек чаще всего в возрасте 10-14 лет (до 20).

III. **Инволютивный остеопороз** является проявлением **инволютивных** процессов в организме. Выделяются два типа остеопороза: тип I — **постменопаузальный** (развивается у женщин после наступления менопаузы в возрасте от 50 до 80 лет), тип II — **сенильный** (развивается у женщин и мужчин в возрасте после 70 лет) (см. табл. 36). Остеопороз, развивающийся у мужчин в возрасте от 50 до 70 лет, называется **прессенильным**.

В происхождении **сенильного** остеопороза большая роль отводится снижению активности гидролазы почек, снижению образования активной формы витамина **D₃** (**кальцитриола**) с последующим уменьшением всасывания кальция в кишечнике.

IV. **Идиопатический остеопороз** в среднем возрасте (половой зрелости) — остеопороз **неизвестной** этиологии, развивающийся у женщин до менопаузы и у мужчин в возрасте между 20 и 50 годами.

Большой интерес представляет классификация остеопороза по **этиопатогенетическому** принципу (С. С. Родионова, Л. Я. Рожинская, 1998)

- A. Первичный остеопороз.
- I. Постменопаузальный (тип I).

II. **Сенильный или** старческий (тип II).

III. **Ювенильный.**

IV. **Идиопатический.**

B. Вторичный **остеопороз.**

I. Заболевания эндокринной системы.

1. **Эндогенный гиперкортицизм** (при болезни или синдроме **Иценко-Кушинга**).

2. Тиреотоксикоз.

3. **Гипогонадизм.**

4. **Гиперпаратиреоз.**

5. **Инсулинзависимый** сахарный диабет.

6. **Гипопитуитаризм, полигланулярная** эндокринная недостаточность.

II. Ревматические болезни.

1. Ревматоидный артрит.

2. Системная красная волчанка.

III. Заболевания органов пищеварения.

1. Резецированный желудок.

2. **Мальабсорбция.**

3. Хронические заболевания печени.

IV. Заболевания **почек.**

1. Хроническая почечная недостаточность.

2. Почечный **канальцевый** ацидоз.

V. Заболевания крови.

1. **Миеломная** болезнь.

2. **Талассемия.**

3. Системный **мастоцитоз.**

4. Лейкозы и **лимфомы.**

VI. Другие заболевания и состояния.

1. Иммобилизация.

2. **Овариозэктомия.**

3. Хронические **обструктивные** заболевания легких.

4. Алкоголизм.

5. **Неврогенная анорексия.**

6. Нарушения питания.

7. Трансплантация органов.

VII. Генетические нарушения.

1. Несовершенный **остеогенез.**

2. Синдром **Марфана.**

3. Синдром **Элерса-Данлоса.**

4. **Гомоцистинурия** и **лизинурия.**

VIII. Прием лекарственных средств.

1. **Кортикостероиды.**

2. **Антиконвульсанты.**

3. **Иммунодепрессанты.**
4. **Агонисты** гонадотропин-рилизинг-гормона.
5. **Алюминийсодержащие антациды.**

Клиническая картина

1. Наиболее постоянный симптом — боли в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, в области тазобедренных суставов; возможны боли в области голеностопных суставов, **ребрах**, костях таза. Боли усиливаются при физической нагрузке, при перемене атмосферного давления и погоды.

Боли в спине усиливаются по мере усугубления **остеопороза** позвоночника и при **прогрессировании** кифоза, в дальнейшем боли становятся постоянными в связи с перенапряжением мышц спины и связок позвоночника. В период возникновения перелома позвонков или ребер появляется острая боль соответственно локализации перелома.

2. Чувство тяжести в межлопаточной области, общая мышечная слабость.

3. Снижение роста; при этом размах рук **более**, чем на 3 см превышает длину тела.

4. Болезненность при пальпации и **поколачивании** позвоночника, напряжение длинных мышц спины.

5. Изменение осанки больного (появление **сутулости**, «**позы** просителя»); при наличии деформированных позвонков усиливается кифоз грудного отдела позвоночника, развивается «**вдовий горб**» или «**горб престарелых дам**»; возможно усиление поясничного **лордоза**).

6. Уменьшение расстояния между нижними ребрами и гребнем подвздошной кости (за счет уменьшения длины позвоночника) и появление мелких кожных складок по бокам живота.

7. Переломы костей — наиболее демонстративный симптом остеопороза. При постменопаузальном **остеопорозе** наблюдается преимущественно потеря **трабекулярной** (губчатой) кости. Чрезвычайно характерны переломы тел позвонков. При I типе системного остеопороза (постменопаузальном) компрессионные переломы тел позвонков возникают в течение 10 лет после менопаузы и их частота достигает максимума к 60-65 годам (Л. Я. **Рожинская**, 1996). Наиболее часто наблюдаются переломы с VI грудного до III поясничного позвонков. Диагноз перелома тела позвонка ставится на основании появления острой боли в соответствующем отделе позвоночника, резко усиливающейся при движениях и перкуссии позвоночника, а также рентгенографии позвоночника в двух проекциях.

Характерны также переломы луча в типичном месте — в **дистальном** отделе (переломы **Коллеса**), частота этих переломов увеличивается у женщин старше 45 лет.

В более **поздних** стадиях **остеопороза** часто наблюдаются переломы проксимального **отдела** бедренной кости (шейки бедра).

При **стероидном остеопорозе** часто возникают множественные переломы ребер.

При системном остеопорозе П типа (**сенильном**) наблюдаются потери как **трабекулярной**, так и кортикальной кости. Особенно характерны переломы проксимальных отделов **бедра**. Переломы шейки бедра связаны с кортикальным **остеопорозом**, а **межвертельные** — с потерей **трабекулярного вещества**.

Классическая клиническая триада остеопороза включает:

- боли в костях;
- переломы **костей**;
- изменение осанки и деформация **скелета**.

Табл. 36. Сравнительная характеристика типов остеопороза
(Е. Л. Насонов, 1997)

Признаки	Тип I (постменопаузальный)	Тип II (сенильный)
Возраст	50-70 лет	Старше 70 лет
Тип потери костной ткани	Преимущественно трабекулярный	Трабекулярный и кортикальный
Темп потери костной ткани	Ускоренный	Не ускоренный
Типичные места переломов	Позвонки (компрессия) и лучевая кость (дистальный отдел)	Позвонки (клинообразование) и шейка бедра
Функция паращитовидных желез	Снижена	- Повышена
Всасывание кальция	Уменьшено	Уменьшено
Метаболизм 25(OH)D₃ в 1.25(OH)₂D₃	Вторично снижен	Первично снижен
Основная причина	Менопауза	Старение организма

Инструментальная диагностика

1. *Рентгенография костей.* Метод информативен только при потере костной массы более 20-30% (**Woolt**, 1988), **поэтому**, естественно, не считается методом ранней диагностики. Рентгеновскими признаками диффузного остеопороза являются (**Л. Я. Рожинская**, 1996):

- крупнопятнистый рисунок костей;
- расширение костномозгового канала;
- истощение кортикального слоя;
- **подчеркнутость** краев кортикального слоя вокруг всей кости;
- повышение прозрачности кости.

Остеопороз может проявляться на рентгенограммах в виде пятнистой и диффузной формы. Пятнистая форма остеопороза характеризуется единичными **или** множественными очагами просветления кости округлой формы (до 2-4 мм в диаметре) с

нечеткими краями, при этом расстояние между **трабекулами** увеличено, кортикальный слой не истончен, при диффузной форме **остеопороза** костный рисунок имеет **диффузно-прозрачный** гомогенный вид. **Трабекулы** губчатого вещества и кортикальный слой кости резко истончены.

Остеопороз позвонков имеет следующие рентгенологические проявления:

- прогрессирующая прозрачность центра тел позвонков;
- усиление вертикальной **трабекулярной истерченности** в связи с потерей горизонтальных **трабекул**;
- уменьшение высоты тел позвонков и появление двояковыгнутых «рыбьих позвонков» при компрессионном переломе;
- изменение вида межпозвонковых дисков (они напоминают **двояковыгнутые** линзы);
- возможна клиновидная деформация позвонка (снижена высота передней или, реже, задней части позвонка).

В настоящее время для объективного динамического наблюдения за течением остеопороза используется компьютерный анализ высоты переднего, среднего и заднего отделов тела позвонка и их взаимоотношений.

Для диагностики остеопороза необходимо проводить рентгенографию позвоночника в двух проекциях, в первую очередь нижнегрудного и поясничного отделов (в этих отделах **остеопороз** развивается раньше, чем в других). Программа рентгенологического обследования при подозрении на **остеопороз** должна включать рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях, обзорный снимок костей таза с обоими вертелами бедер, снимки черепа в боковой проекции и кистей в прямой проекции.

2. **Костная денситометрия.** Метод позволяет количественно оценить плотность костной ткани, при этом возможно диагностировать потерю даже 2-5% костной массы. Существует несколько разновидностей костной **денситометрии**: моно- и **двухфотонная абсорбциометрия**; двойная энергетическая рентгеновская **абсорбциометрия**; количественная компьютерная рентгеновская абсорбциометрия. В основе этих методов, за исключением ультразвуковой денситометрии, лежит изменение поглощения ионизирующего излучения костной тканью. Количество поглощенной энергии пропорционально костной плотности. При монофотонной абсорбционной денситометрии определяется степень поглощения костной тканью излучения одного изотопа, при **двухфотонной** — радиоизлучение двух изотопов с различной энергией.

Монофотонная абсорбциометрия используется для определения плотности периферических отделов скелета. **Двухфотонная абсорбциометрия** позволяет исследовать кости осевого скелета,

что весьма существенно для ранней диагностики **постменопаузального остеопороза**.

Наиболее точным и безопасным является метод *двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии* (ДЭРА). Этот метод использует вместо изотопных источников ионизирующего излучения рентгеновские источники разных энергий. Лучевая нагрузка при одном исследовании составляет 2 **миллирентгена**, точность определения потери костной массы До 2%. Метод позволяет определять плотность костей в любом отделе скелета, а также общее содержание в организме кальция, жира, мышечной массы.

Ультразвуковая денситометрия — достаточно широко применяемый метод диагностики остеопороза. Оценивается, главным образом, масса губчатой кости; плотность кости исследуется в надколеннике, средней трети **большеберцовой кости**, пяточной кости.

Показатели **денситометрии** костной ткани пациента сравниваются со средними показателями здоровых лиц того же возраста, а также показателями, соответствующими пику костной массы здорового человека в возрасте 35-40 лет, и затем определяется степень выраженности остеопороза.

3. *Радиоизотопное сканирование костей*. Метод основан на использовании **дифосфонатов**, меченых технецием, которые связываются с кристаллами **гидроксиапатитов** и позволяют судить о плотности костной ткани, а также функциональной активности остеобластов.

По интенсивности захвата и характеру его распределения можно судить о наличии остеопороза и проводить его дифференциальную диагностику.

4. *Антропометрический метод*. Для предположительного диагноза остеопороза применяется измерение роста и анализ его отрицательной динамики. В норме общая длина позвоночника с возрастом уменьшается в год до 3 мм, при **остеопорозе** — до 10 мм.

5. *Трепанобиопсия* — биопсия гребня подвздошной кости и морфологическая оценка состояния костной ткани. Применяется преимущественно для дифференциальной диагностики остеопороза. Для остеопороза характерны понижение объемной плотности губчатого вещества, разрежение и истончение **трабекул**, **спонгиозация** и истончение кортикального слоя.

Лабораторные данные

1. Изучение показателей обмена кальция (содержание в крови общего и ионизированного кальция и суточной экскреции его с мочой). При **остеопорозе** содержание кальция в крови обычно нормальное, в постменопаузе возможно небольшое повышение; характерна **гиперкальциурия** (в норме суточная **кальциурия** составляет 50-120 мг).
2. Изучение биохимических маркеров **остеопороза**:
 - повышение суточной экскреции **оксипролина** с мочой;
 - повышение содержания в крови щелочной **фосфатазы**, особенно характерен высокий уровень в крови ее костного изофермента;
 - снижение содержания в крови **остеокальцина** (он отражает функцию **остеобластов**), определение производится радиоиммунным методом;
 - повышение суточной экскреции с мочой **пиридинолина** и **диоксипиридинолина** (отражают ускоренную резорбцию костной ткани);
 - снижение содержания в крови **карбоксиамино-терминальных** пептидов коллагена I типа (они отражают активность **остеобластов**).

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Рентгенография позвоночника.
3. Определение содержания в крови общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, мочевины, **креатинина**, билирубина, **трансаминаз**, общего белка и его фракций.
4. Определение суточной экскреции кальция с мочой.
5. Определение содержания в крови тироксина, **трийодтиронина**, **тиреотропного** и **гонадотропных** гормонов, тестостерона, **эстрадиола**, **пролактина** и **кортизола**.
6. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, предстательной железы, яичников.
7. Костная **денситометрия**.

ПАЛИНДРОМНЫЙ РЕВМАТИЗМ

Палиндромный ревматизм — заболевание, характеризующееся короткими приступами артрита, возникающего через нерегулярные промежутки времени и претерпевающего полное обратное развитие после окончания приступа.

Заболевание описано Hench и Rosenberg в 1944 г.

Этиология и патогенез неизвестны. Существует наследственная предрасположенность к развитию заболевания.

В момент приступа артрита в синовиальной оболочке развивается неспецифическое **воспаление**, исчезающее после окончания приступа.

Клиническая картина

1. Чаще заболевают мужчины среднего или пожилого возраста.
2. Артрит начинается внезапно чаще во второй половине дня. Появляется сильная боль в пораженном суставе, развивается его отечность, кожа над ним становится горячей, **гиперемированной**. Продолжительность приступа от нескольких часов до 2-3 дней. **Межприступные** периоды продолжаются от нескольких дней до нескольких месяцев.
3. Чаще всего поражается коленный сустав, но могут вовлекаться также **лучезапястные, пястно-фаланговые**, проксимальные **межфаланговые**, голеностопные, плечевые, **височно-нижнечелюстные**, мелкие суставы стоп. Могут вовлекаться в воспалительный процесс один или несколько суставов, но локализация поражения в каждую последующую атаку меняется.
4. Одновременно с артритом в период атаки наблюдаются **параартикулярные** проявления (болезненная припухлость пяток, подушечек пальцев, ахилловых сухожилий, **сгибательных и разгибательных** поверхностей **предплечий**).
5. Характерно появление мелких подкожных узелков в области сухожилий кистей, пальцев рук, на разгибательных поверхностях предплечий. Узелки исчезают через несколько дней.
6. Температура тела во время приступа артрита не повышается. Общая утренняя скованность и скованность в покое нехарактерны.
7. У 30% больных **палиндромный** ревматизм может **трансформироваться** в ревматоидный артрит (чаще у носителей **HLA DR4**).
8. В **межприступном** периоде симптомы артрита полностью исчезают.

Лабораторные данные

1. ОАК: незначительное увеличение во время приступа артрита,

лимфоцитоз.

2. **БАК:** во время приступа артрита возможно увеличение **серомукоида, сиаловых кислот**, фибрина, содержание мочевой кислоты нормальное.
3. Иммунологический анализ крови патологии не выявляет. Ревматоидный фактор не обнаруживается.
4. Анализ синовиальной жидкости без отклонений.
5. Рентгенологическое исследование суставов патологии не выявляет.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид**, фибрин, **гаптоглобин**, мочевая кислота.
3. ИИ крови: ревматоидный фактор.
4. Рентгенография пораженных суставов.
5. ЭКГ.
6. **Эхокардиография.**

Нередко возникают трудности в дифференциальной диагностике **палиндромного** ревматизма, ревматоидного артрита и ревматического полиартрита. Основные различия между этими заболеваниями представлены в табл. 35.

ИНТЕРМИТТИРУЮЩИЙ

ГИДРОАРТРОЗ

Интермиттирующий гидроартроз (перемежающаяся водянка суставов) — заболевание, характеризующееся периодическим появлением выпота в суставах.

Этиология и патогенез неизвестны. Предрасполагающими факторами могут быть семейная предрасположенность, **травма**, простуда, эндокринные нарушения.

Изменения синовиальной оболочки при **интермиттирующем** гидроартрозе соответствуют картине хронического **синовита** (утолщение синовии, отек, инфильтрация лимфоцитами, **плазмócитами**), в отличие от РА паннус не формируется.

Клиническая картина

Чаше болеют женщины, преимущественно в возрасте 20–40 лет.

1. Быстро, в течение 12–24 ч в пораженном суставе появляется значительный выпот — основной симптом заболевания. Пораженный сустав припухает, значительно увеличивается, иногда становится **шарообразным**. Температура кожи в области

измененного сустава повышена, гиперемии нет.

2. Боли в пораженном суставе нехарактерны, но иногда могут наблюдаться.
3. Чаще всего поражается коленный сустав (моноартрит). Возможно и поражение второго коленного сустава, а иногда — тазобедренного, локтевого, **лучезапястного**, голеностопного суставов
4. Атаки **интермиттирующего** артроза повторяются с одинаковой периодичностью (в среднем, через 1-2 недели). У женщины рецидивы заболевания могут закономерно совпадать с менструацией.
5. **Периартикулярные** ткани в воспалительный процесс не вовлекаются.

Лабораторные исследования и рентгенография суставов патологии не выявляют, ревматоидный фактор не выявляется. Синовиальная жидкость без характерных изменений, иногда бывает мутной, со сниженной вязкостью.

В отличие от **палиндромного** ревматизма **интермиттирующий** гидроартроз отличается регулярностью приступов, поражением одного и того же сустава, отсутствием изменений лабораторных показателей во время приступа.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, мочева кислота, **серомукоид**, фибрин.
3. ИИ крови: определение ревматоидного фактора.
4. Рентгенография пораженного сустава.

РЕТИКУЛОГИСТИОЦИТОЗ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКИЙ

Ретикулогистиоцитоз мультицентрический — системное заболевание, характеризующееся инфильтрацией различных органов и тканей многоядерными гигантскими клетками и гистиоцитами, содержащими **липиды**.

Этиология и патогенез болезни неизвестны. Характерная особенность **заболевания** — инфильтрация кожи, синовиальной и слизистой оболочек, костной ткани, лимфоузлов, скелетных мышц, гортани, эндокарда, перикарда, плевры, легких, пищевода, щитовидной железы и других тканей многоядерными гигантскими клетками (активированными макрофагами), содержащими липиды.

Табл. 35. Дифференциально-диагностические различия палиндромного ревматизма, ревматоидного артрита и ревматического полиартрита

Признаки	Ревматический полиартрит	Палиндромный ревматизм	Ревматоидный артрит
Начало	Острое	Очень острое	Хроническое и подострое
Преимущественная локализация и симметричность поражения	Крупные суставы, симметричное поражение	Моно-, реже олигоартрит , несимметричный	Преимущественно мелкие суставы кистей (пястно-фаланговые, проксимальные метафаланговые) , симметричное поражение
Вовлечение во время атак одних и тех же суставов	Нехарактерно	Нехарактерно	Характерно
Частота и генерализованность рецидивов	Рецидивы редкие	Частые, периодичные рецидивы (часы, дни)	Частые, с неуклонным прогрессированием поражения суставов
Связь с перенесенной стрептококковой инфекцией	Характерна	Нехарактерна	Нехарактерна
Интенсивность и длительность боли	Сильные, но быстро проходящие боли	Сильные, быстро купирующиеся	Интенсивные, нарастающие, постоянные, плохо успокаивающиеся
Утренняя скованность	Нехарактерна	Нехарактерна	Очень характерна
Местное воспаление (в области пораженных суставов)	Имеется, но быстро исчезает	Выраженное, но быстро исчезает	Стойкое, выраженное, прогрессивное
Деформация суставов	Не развивается	Не развивается	Характерна
Подкожные узелки	Наблюдаются редко, исчезают через 1-2 месяца	Характерны, но исчезают через несколько дней	Типичное внесуставное проявление , сохраняются долго
Показатели активного воспалительного процесса	Выражены в острой фазе	Нехарактерны	Выражены, стойкие
РФ в сыворотке крови и синовиальной жидкости	Не обнаруживается	Не обнаруживается	Обнаруживается в 70-90% случаев
Висцеральные поражения	Кардит, формирование пороков сердца	Нет	Возможно поражение легких, сердца, почек
Рентгенологические признаки поражения суставов	Нет	Нет	Типичные в зависимости от стадии (остеопороз , сужение суставной щели, узур , анкилоз)
Влияние нестероидных противовоспалительных средств	Яркое, быстрое, эффективное	Выраженное	Положительное, но не выраженное или малоэффективное

Клиническая картина

1. Болеют лица в возрасте **40-50** лет, чаще женщины.
2. Обычно болезнь начинается с полиартрита, к которому, в среднем, через 3 года присоединяются узелки в коже. Реже первым симптомом **болезни** являются кожные узелки, а потом присоединяется полиартрит.
3. Поражение суставов симметричное. Наиболее часто поражаются проксимальные и **дистальные межфаланговые** суставы кистей, **далее** в порядке убывания — суставы коленные, плечевые, **лучезапястные**, тазобедренные, голеностопные, пальцев стоп, локтевые, межпозвоночные. Суставы **припухают**, болезненны, кожа над ними **гиперемирована**, горячая на ощупь. Может быстро наступать деструкция пораженных суставов в связи с выделением из макрофагов большого количества **протеолитических** ферментов. Постепенно нарастает деформация **суставов**.
4. Поражение кожи характеризуется появлением плотных узелков красновато-коричневого или желтого цвета. Узелки болезненны, располагаются в области лица, рук, ушей, предплечий, локтей, шеи, грудной клетки, возле ногтей, на губах, **щеках**, языке. Величина узелков от 1-2 мм до 2 см. Могут появляться **ксантелазмы** (желтые **липидные** пятна, в области верхних век), а также **ксантомы** (розовато-желтые **липидосодержащие** папулы в области ягодиц, бедер, **разгибательной** поверхности локтевых суставов).
5. Общие симптомы: лихорадка, слабость, похудание. Указанные проявления наблюдаются не у всех больных.
6. У 18-30% больных обнаруживаются злокачественные опухоли.
7. У некоторых больных наблюдается миозит, плеврит, перикардит, язва желудка.
8. У 10-15% больных возможно развитие аутоиммунных **заболеваний**: сахарный диабет **инсулинзависимый**, гипотиреоз (вследствие развития **аутоиммунного тиреоидита**), первичный **билиарный** цирроз печени, хроническая первичная недостаточность коры **надпочечников**.

Лабораторные данные

1. ОАК: умеренная анемия, увеличение СОЭ.
2. БАК: увеличение содержания холестерина, **γ-глобулинов**, возможно повышение **серомукоида**, фибрина.
3. Исследование **биоптата** синовиальной оболочки пораженных суставов и синовиальной жидкости и/или кожи: скопление гигантских многоядерных клеток и гистиоцитов, содержащих **липиды**.

Рентгенологическое исследование суставов

Характерны обязательное **вовлечение дистальных межфаланговых** суставов кистей и быстро **прогрессирующая** их деструкция («штампование»), эрозии, располагающиеся на некотором расстоянии от края суставов, и отсутствие околосуставного **остеопороза**. Указанные признаки (поражение дистальных **межфаланговых** суставов кисти и отсутствие **остеопороза**) отличают это заболевание от **РА**.

Программа обследования

1. **ОА крови, мочи.**
2. **БАК:** определение содержания холестерина, фракций **липопротеинов**, мочевой кислоты.
3. Иммунологический анализ крови: исследование на РФ.
4. Биопсия синовиальной оболочки пораженных суставов и кожи (в области узелков).
5. Рентгенография пораженных суставов.

СИНОВИАЛЬНЫЙ

ХОНДРОМАТОЗ

Синовиальный **хондроматоз** — заболевание, характеризующееся образованием внутрисуставных хрящевых тел.

Этиология и патогенез

Суть заболевания заключается в метаплазии синовиальной оболочки с образованием хрящевой ткани и **хондромных** тел. **Хондромные** хрящевые тельца выглядят как округлые образования величиной от просяного зерна до фасоли. Локализуются в синовиальной оболочке или находятся в свободном состоянии в полости сустава («суставная **мышь**»).

Клиническая картина

1. Чаще болеют мужчины в возрасте 29-40 лет.
2. Обычно поражается коленный сустав, но возможно вовлечение в патологический процесс тазобедренного, локтевого, плечевого суставов. Как правило, наблюдается моноартрит, но может быть и **олигоартрит** (например, поражение обоих коленных суставов).
3. **Характерными** признаками поражения сустава являются боль, припухлость, ограничение движений в суставе. При наличии «суставных мышей» наступает блокада, «заклинивание» сустава при движениях (**хондромные** тельца попадают в пространство

между суставными концами костей). В этом случае любое движение вызывает в суставе резкую боль и вынуждает больного прекратить движения.

Лабораторные данные

ОАК, БАК и иммунологический анализ крови без отклонений от нормы.

Данные инструментальных исследований

1. **Артроскопия** — метод верификации **диагноза**, **хондромные** тельца выявляются в полости сустава и в толще синовиальной оболочки, суставный хрящ местами **разволокнен, потрескавшийся**, может быть **фрагментирован**.
2. Рентгенография сустава — выявляются хондромные тельца, если они пропитаны солями кальция (**остеохондроматоз**).

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **серомукоид, гаптоглобин**, мочева кислота.
3. Артроскопия.
4. Рентгенография пораженных суставов.

СИНДРОМ ФИБРОМИАЛГИИ

Синдром **фибромиалгии** — **внесуставное** ревматическое заболевание, проявляющееся диффузной или генерализованной болью, утомляемостью скелетной мускулатуры и **пальпаторной** болезненностью в характерных «болезненных» точках.

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. Предполагается роль вирусной инфекции — вирусов **Эпштейна-Барра**, герпеса, **Коксаки**. У некоторых лиц заболевание развивается после физической травмы, психологического стресса, смены климата.

Патогенез заболевания окончательно не выяснен. Предполагаются следующие патогенетические механизмы:

- недостаточное напряжение кислорода в мышечной ткани, **выраженная** гипоксия приводят к сильным мышечным болям;
- **брадикинин, серотонин, лейкотриены, простагландины, интерлейкин-1** вызывают нарушение микроциркуляции, микроотек, что повышает чувствительность болевых рецепторов мышц;
- выделение из периферических окончаний чувствительных нейронов субстанции Р, **нейрокинина** ведет к высвобождению из

тучных клеток **гистамина, серотонина**, что вызывает развитие отека нервных окончаний и болевых ощущений;

- недостаточная продукция эндогенных **опиатоподобных** соединений нарушает восприятие боли и даже небольшую боль делает очень интенсивной;
- гипертонус мышц вызывает реактивную боль.

При морфологических исследованиях **биоптатов** мышц и связок патологии не выявляется (по данным световой микроскопии). При электронной микроскопии обнаруживаются ультраструктурные нарушения **миофибрилл**.

Клиническая картина

Синдромом **фибромиалгии** чаще болеют женщины в возрасте 30-50 лет (в 5-10 раз чаще, чем мужчины). Начало болезни обычно хроническое.

Основные симптомы болезни:

- боли в мышцах, локализующиеся в области плеч, шеи, конечностей;
- чувство усталости в мышцах;
- скованность в утренние и вечерние часы, длительность ее в среднем около 10 ч; в отличие от РА скованность не коррелирует с интенсивностью боли, а зависит прямо пропорционально от количества болезненных точек;
- отсутствие чувства отдыха после сна;
- обнаружение множественных **болезненных** точек в определенных анатомических зонах (см. диагностические критерии); болезненные точки расположены симметрично по обеим сторонам тела; усиление болезненности в точках вызывают холодная сырая погода, эмоциональные стрессы;
- в некоторых случаях в околостерновой области и верхней части ягодиц выявляются плотные болезненные узелки;
- очень часто выявляются функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (**нейроциркуляторная дистония** преимущественно гипотонического типа, кардиалгии, иногда аритмии, **транзиторная** артериальная **гипертензия**); **желудочнокишечного** тракта (синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия); мочеполовой системы (раздраженный мочевой пузырь — дизурия, **дисменорея**); нервной системы (головная боль, нарушение сна, депрессия);
- лабораторные данные существенно не изменены, возможно увеличение СОЭ, но не более 20 мм/час; иногда диагностируется субклинический гипотиреоз (в ответ на внутривенное введение **тиреoliberина** более низкая концентрация в крови Т₃ и Т₄ и увеличенная — **пролактина** по сравнению с нормой).

Диагностические критерии

(Американский колледж ревматологов, 1990)

1. Диффузная боль в левой и/или правой половине тела, выше или ниже талии; кроме того, может **быть** боль в шее или в области передней грудной клетки или в спине. Длительность боли превышает 3 последних месяца. Наличие другой клинической патологии не исключает диагноз **фибромиалгии**.
2. Боль при пальпации в **11** из 18 точек следующей локализации:
 - билатерально в области затылка в месте прикрепления **субокципитальной** мышцы;
 - билатерально в области шеи возле **C_v — C_{vii}** позвонков;
 - билатерально посредине верхней границы трапециевидной мышцы;
 - билатерально над лопаткой около медиальной границы **m. supraspinatus**;
 - билатерально у второго **костно-хондрального** реберного сочленения;
 - билатерально на 2 см **дистальнее** латерального **эпикондилуса**;
 - билатерально в верхнем наружном квадранте ягодиц;
 - билатерально кзади **трохантера**;
 - билатерально в области коленей, несколько **проксимальнее** сустава, в середине мягкой жировой прокладки.

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Синдром хронической усталости — нарастающая усталость неизвестной этиологии, продолжающаяся не менее 6 месяцев. Заболевание описано в 1988 г.

Этиология заболевания неизвестна. Предполагается вирусная природа синдрома хронической усталости. В качестве этиологического фактора называются вирусы **Эпштейна-Барра**, простого герпеса, **Коксаки В**, **цитомегаловирус**, **ретровирусы**.

Клиническая картина

Чаще заболевают **женщины** в возрасте 20-50 лет, однако могут болеть и подростки. Начало заболевания, как правило, острое, появляется боль в горле, наблюдаются увеличение и болезненность подмышечных, шейных лимфоузлов, потливость по ночам, выраженная общая слабость, усталость.

Общее недомогание и усталость вызывают ухудшение настроения, кроме того часто бывает снижение памяти, нарушение сна. У

половины больных развитию **синдрома** хронической усталости предшествует депрессия.

Диагностические критерии

Американский колледж ревматологов (1988).

А. Большие критерии

1. Усталость в течение последних 6 мес. (**персистирующая**, или периодически нарастающая, или внезапно возникающая у больных при отсутствии таких симптомов ранее, не уменьшающаяся после сна или отдыха), снижение дневной активности на **50%**.
2. Исключение других причин хронической усталости (опухоли, аутоиммунные, инфекционные, психиатрические, нервно-мышечные заболевания, эндокринная патология, лекарственная **непереносимость**, хронические легочные, сердечно-сосудистые, **желудочнокишечные**, печеночные, почечные, гематологические заболевания и др.).

В. Малые критерии

1. Невысокая лихорадка (37.5-38.6 °C).
2. Фарингит.
3. Болезненные шейные или подмышечные лимфоузлы (до 2 см в диаметре).
4. Генерализированная мышечная слабость.
5. **Миалгии**
6. Длительная (более 24 ч) общая слабость после физической нагрузки, ранее переносимой пациентом нормально,
7. Головные боли (**тяжелые**, отличающиеся от головных болей, имевших место до болезни).
8. Мигрирующие **артралгии** (без припухлости или эритемы).
9. **Нейропсихические** нарушения (фотофобия, депрессия, снижение концентрации внимания, **забывчивость**, затруднение мышления и т. д.).
10. Нарушение сна (сонливость или бессонница).
11. Острое начало заболевания (от нескольких часов до нескольких дней).

Диагноз синдрома хронической усталости устанавливается при наличии обоих больших критериев и следующих малых:

- при наличии первых 2-3 малых критериев — 6 из И;
- при **отсутствии** первых трех малых критериев или наличии только 1 из них — 8 из 11 малых критериев.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ДИФфуЗНЫЙ ГИПЕРОСТОЗ СКЕЛЕТА

Идиопатический диффузный **гиперостоз** скелета — множественная **оссификация** мест прикрепления сухожилий и связок в области позвоночника и периферического скелета.

Обязательным компонентом этого заболевания является поражение позвоночника — **анкилозирующий** гиперостоз позвоночника или болезнь **Форестье**.

Этиология и *патогенез* заболевания неизвестны. Предполагается, что **идиопатический** диффузный гиперостоз скелета является проявлением старения опорно-двигательного аппарата. Обсуждается также значение избытка витамина А и **гиперинсулинемии** при болезни Форестье.

При **идиопатическом** диффузном **гиперостозе** скелета в области позвоночника и периферического опорно-двигательного аппарата имеется множественное окостенение мест прикрепления связок и сухожилий к костям. Происходит также окостенение самих связок и сухожилий.

Клиническая картина

1. Заболевание встречается у лиц в возрасте старше **40-45 лет**, несколько чаще у мужчин.
2. Больные жалуются на боли и скованность в грудном и других отделах позвоночника, **усиливающиеся** утром и вечером, после периода покоя, на холоде.
3. Имеется затруднение прохождения пищи по пищеводу в связи с его сужением на уровне нижнего отдела позвоночника, что вызвано утолщением окостеневшей передней продольной связки позвоночника.
4. При **сдавлении** спинного мозга окостеневшей задней продольной связкой на уровне шейного отдела позвоночника развивается шейная **миелопатия** с развитием **тетрапареза**.
5. При болезни Форестье вследствие выраженной **оссификации** капсулы **мужпозвонковых** суставов, задней продольной и желтой связок возможно развитие стеноза позвоночного канала на поясничном уровне с нарушением чувствительности и движений в нижних конечностях.
6. При объективном исследовании отмечаются болезненность позвоночника и ограничение объема движений в грудном отделе. Возможны ограничения движений в крупных и средних суставах (тазобедренных, плечевых, коленных, локтевых

суставах).

Лабораторные исследования не дают **отклонений** от нормы.

Рентгенологическое исследование

Рентгенологические критерии диффузного **гиперостоза**:

- обнаружение непрерывной **оссификации** передней продольной связки вдоль не менее чем четырех соседних сегментов позвоночника при отсутствии признаков остеохондроза на этом уровне;
- обнаружение признаков **сacroилеита**.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Аллергический артрит — острый или **подострый** артрит, развивающийся как проявление аллергической реакции организма на **какой-либо** аллерген и **характеризующийся** полным обратным развитием клинических проявлений. Заболевание развивается при **лекарственной**, пищевой аллергии, сывороточной болезни.

Клиническая картина

Симптомы заболевания появляются, как правило, сразу после введения (чаще повторного) аллергена, иногда через 7-10 дней. Характерны боли и припухлость преимущественно в области крупных суставов, ограничение их подвижности. Появляется также выпот в пораженных суставах, повышается температура тела. Поражение суставов развивается на фоне других признаков аллергии — крапивницы, отека Квинке, бронхиальной астмы, кожных проявлений и т.д. После устранения действия аллергена или достижения ремиссии аллергического заболевания артрит полностью исчезает.

Лабораторные данные

1. ОАК: увеличение общего количества лейкоцитов и **эозинофилов**, возможно увеличение СОЭ.
2. БАК: появление неспецифических биохимических маркеров воспаления — увеличение содержания **серомукоида**, **сиаловых кислот**, **гаптоглобина**, фибриногена, возможно повышение уровня **γ-глобулина**.
3. По мере улучшения состояния, устранения аллергена и достижения ремиссии или излечения **аллергоза** лабораторные данные нормализуются.
4. Исследование синовиальной жидкости: определяется значительное увеличение количества лейкоцитов, преимущественно **нейтрофилов**.

Диагностические критерии

1. Анамнестические данные, указывающие на непосредственную связь развития артрита с лекарственной, пищевой аллергией, сывороточной болезнью.
2. **Преимущественное поражение** крупных суставов.
3. Быстрая обратимость симптомов артрита после устранения аллергена или при развитии ремиссии **аллергоза**.

Программа обследования

1. Клиническое обследование (анамнез, исследование пораженных **суставов**, анализ характера изменений кожи).
2. ОА крови, мочи.
3. **БАК**: общий белок и белковые **фракции**, фибриноген, фибрин, **серомукоид**, **сиаловые** кислоты, **гаптоглобин**.
4. **Аллергологическое** обследование.
5. ИИ крови: ревматоидный фактор, В- и **Т-лимфоциты**, субпопуляции **Т-лимфоцитов**, иммуноглобулины.
6. В затруднительных диагностических ситуациях — исследование синовиальной жидкости.

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Гиперлипопротеинемический артрит — воспаление суставов, развивающееся у больных с **гиперлипопротеинемиями**, преимущественно **IIA** и реже **IV** типа.

АРТРИТ ПРИ НА ТИПЕ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Клиническая картина

Первичная **гиперлипопротеинемия IIA** типа наследуется по **аутосомно-доминантному** типу и связана с наследованием **мутантных** генов, кодирующих рецептор к ЛПНП. Проявляется ранним развитием атеросклероза, у ряда пациентов — истинными артритами, поражающими обычно крупные, реже мелкие суставы кистей. Характерны **артралгии** (от легких до резко выраженных), припухлость суставов, иногда гиперемия кожи над ними. Артрит длится от нескольких дней до **месяца**, может быть мигрирующим и сочетаться с **тендинитами**. Характерно появление множественных **ксантом** на коже, а также в области сухожилий разгибателей на тыльной поверхности кистей, стоп.

Лабораторные данные

В крови увеличен уровень β -липопротеинов и холестерина при нормальном содержании триглицеридов и пре- β -липопротеинов. Лабораторные показатели активности воспалительного процесса повышены, в синовиальном экссудате обнаруживаются преимущественно **моноклеары**

АРТРИТ ПРИ IV ТИПЕ

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Клиническая картина

IV тип **гиперлипопротеинемии** нередко носит семейный характер и наследуется по **аутосомно-доминантному** типу. Часто отмечается умеренно выраженный сахарный диабет, повышение АД. У части больных — **артралгии**, утренняя скованность, кратковременная припухлость как мелких, так и крупных суставов. Рентгенологически при этом иногда обнаруживаются кисты в эпифизах и **метафизах**.

Лабораторные данные

В крови значительно повышен уровень пре- β -липопротеинов и триглицеридов, содержание холестерина нормальное или умеренно повышенное; плазма имеет мутный, «млечный» вид. В синовиальной жидкости увеличено количество лейкоцитов, преимущественно **моноклеаров**. Гистологически — гиперплазия **синовицитов**, образование ворсин.

Программа обследования

1. Выявление клинических признаков нарушений **липидного** обмена и артрита.
2. ОА крови, мочи.
3. БАК: холестерин, **пре- β - и β -липопротеины** (суммарно по Бурштейну), **триглицериды**, моченая кислота, РФ, фибрин, **серо-мукоид**, **гаптоглобин**, общий белок и его фракции, глюкоза.
4. **Фенотипирование** гиперлипопротеинемии методом диск-электрофореза в **полиакриламидном** геле.
5. Рентгенография сустава.
6. В затруднительных случаях пункция сустава, исследование синовиальной жидкости, биопсия синови.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АРТРОПАТИЯ

Лекарственная **артропатия** — поражение суставов, обусловленное влиянием лекарственных средств.

Известны следующие *виды лекарственных артропатий* (П. А. Ангелуца, 1992):

1. Аллергические артриты.
2. Микрокристаллические артриты:
 - подагра;
 - **пирофосфатная** артропатия;
 - **гидроксиапатитная** артропатия;
 - при внутрисуставном введении **глюкокортикостероидов**.
3. Возникновение или обострение **РА**.
4. Поражение суставов при индуцированных лекарствами диффузных болезнях соединительной ткани.
5. Гемартроз.
6. Осложнения при внутрисуставном введении лекарственных средств:
 - гнойный артрит;
 - повреждения суставного хряща;
 - асептический некроз суставных головок;
 - гипермобильность сустава;
 - околосуставные отложения.
7. Другие артропатий:
 - синдром отмены противовоспалительных лекарственных средств;
 - синдром «плечо-рука»;
 - **анальгетическая** артропатия;
 - стероидный псевдоревматизм;
 - артропатий при проведении хронического гемодиализа.

А. Аллергические артриты — см. выше.

В. Лекарственные микрокристаллические артриты

I. Лекарственная подагра

Лекарственные вещества могут способствовать повышению уровня мочевой кислоты в крови путем нарушения регуляции синтеза пуринов на различных этапах или вследствие угнетения экскреции **уратов** с мочой и вызывать или провоцировать приступ подагры.

Повышению содержания мочевой кислоты в крови способ-

ствуют панкреатин, **витогепат**, **сирепар** (они являются экзогенными источниками пуринов). **Инозин (рибоксин)** повышает синтез мочевой кислоты.

Введение инозина (20 мг на 1 кг массы тела внутрь) иногда применяется для выявления ранних стадий подагры.

Лекарственные средства **глюкоза**, противоопухолевые **цитостатики**, витамин **В₁₂**, препараты радиоактивного фосфора способствуют активизации распада **пуриновых нуклеотидов**, что приводит к усилению образования **уратов**.

Следующие лекарственные средства задерживают **ураты** в организме, угнетая их экскрецию с мочой: мочегонные **гипотиазид**, **урегит** (этакриновая кислота), **фуросемид**, **буметамид (буфенокс)**, большие дозы никотиновой кислоты, противотуберкулезный препарат **пиразинамид (синтетический пиразиновый аналог никотинамида)**.

Алкоголь усиливает синтез мочевой кислоты и тормозит ее экскрецию с мочой.

П. **Пирофосфатная артропатия** характеризуется множественными обызвествлениями суставных и околосуставных тканей в связи с отложением в них кальция **пирофосфата**. Этому виду **артропатии** способствуют переливания **цитратной крови**, прием **тиреоидных** препаратов.

III. **Гидроксипатная артропатия** обусловлена отложением кристаллов кальция **гидроксипатита** в суставных тканях и сухожилиях. Ее развитию способствуют применение витамина D и проведение сеансов гемодиализа в сочетании с ежедневным приемом высоких доз аскорбиновой кислоты (500-100 мг/сут). Клиника напоминает **пирофосфатную артропатию**.

IV. **Микрокристаллические артриты при внутрисуставном введении глюкокортикоидов**

Микрокристаллический артрит может развиваться при внутрисуставном введении **глюкокортикоидных** препаратов, частицы которых имеют достаточно большие размеры, например, суспензия гидрокортизона. Эта артропатия практически не возникает при введении в сустав **депо-медрола**.

C. **Возникновение или обострение РА**

РА может временно обостряться в начале лечения препаратами золота, при ошибочном назначении при РА **румалона**, препаратов железа, а также при применении антигистаминных препаратов (мерказолила, пропилтиоурацила). Последняя группа лекарственных средств может создавать опасность возникновения **РА**.

D. **Поражение суставов при индуцированных лекарственными средствами заболеваниях соединительной ткани**

Артропатия наблюдается при лекарственной волчанке, которая чаще всего возникает при длительном лечении

гидралазином (апрессинном), прокаинамидом (новокаином), изониазидом. Реже синдром лекарственной волчанки вызывают **D-пеницилламин**, **противосудорожные** средства, гормональные **контрацептивы**, вакцины (А. И. Гризюк и соавт., 1988). Синдром лекарственной волчанки, в отличие от **идиопатической**, наблюдается чаще у лиц пожилого **возраста**, у мужчин, реже сопровождается **лимфаденопатией**, **гепатоспленомегалией**, стоматитом, **миопатией**, **гломерулонефритом**. **Артропатия** при лекарственной волчанке встречается **реже**, чем при идиопатической волчанке, и после отмены соответствующего лекарственного средства постепенно проходит в течение 4 недель, как и остальные проявления волчанки.

Артропатия возможна также при индуцированных лекарственными средствами **склеродермических** состояниях (при лечении антибиотиками, сульфониламидами).

Е. Гемартроз

Гемартрозы могут наблюдаться при лечении антикоагулянтами (передозировка антикоагулянтов непрямого действия и гепарина), особенно при **протромбиновом** индексе ниже 40%. Наиболее характерно кровоизлияние в коленный и плечевой суставы. **Гемартроз** клинически проявляется острым моноартритом, синовиальная жидкость имеет геморрагический характер.

Ф. Осложнения при внутрисуставном введении лекарственных средств

1. **Гнойный артрит** возникает при занесении инфекции в полость сустава. Основными симптомами гнойного артрита являются:

- развитие клиники через 1-3 суток после внутрисуставной инъекции **лекарственного** средства;
- высокая температура тела;
- выраженная припухлость, гиперемия кожи в области пораженного сустава;
- гнойный или **серозно-гнойный** характер синовиальной жидкости;
- иногда развитие сопутствующих **параартикулярных** флегмон.

Гнойный артрит может развиваться при внутрисуставном, особенно частом, введении **глюкокортикостероидов** или других средств.

Описаны асептические некрозы суставных головок в коленном и тазобедренных суставах в связи с развитием инфарктов в прилегающих участках костей, появление гипермобильности сустава из-за расслабления связок, спонтанные разрывы связок при внутрисуставном введении **глюкокортикоидов**. Однако это совсем не означает, что **ГКС** не следует

вводить **внутрисуставно**. Этот метод лечения следует использовать, но по показаниям.

Противопоказания к внутрисуставному введению **ГКС**:

- инфекционное поражение суставов или прилегающих к ним тканей;
- сепсис;
- внутрисуставные переломы или «разболтанность» суставов;
- резко выраженный околосуставный **остеопороз**;
- геморрагический диатез.

G. **Другие артропатии**

I. **Синдром отмены противовоспалительных средств** возникает при быстрой отмене нестероидных противовоспалительных средств или ГКС и проявляется обострением РА или **полиартралгией**, увеличением лабораторных показателей активности воспалительного процесса.

II. **Синдром «плечо-рука»** развивается при лечении барбитуратами или противотуберкулезными средствами.

Барбитуратовый синдром «плечо-рука» возникает через несколько **недель, месяцев**, лет лечения больных эпилепсией барбитуратами и **проявляется** жгучими болями в области плечевых суставов, иногда развивается настоящий артрит; через 3-9 месяцев наступают дистрофические изменения верхних конечностей и контрактуры **пястно-фаланговых** и проксимальных **межфаланговых** суставов. Возможно одновременное поражение тазобедренных суставов с иррадиацией болей в тазовую область и ограничением отведения бедер.

Синдром «плечо-рука» при применении противотуберкулезных средств возникает обычно у мужчин в возрасте 40-50 лет. Боли в суставах рук проявляются внезапно, ощущается скованность, ограничивается подвижность - в плечевых суставах и суставах кистей. В дальнейшем постепенно развиваются **сгибательные** деформации локтевых суставов, контрактуры суставов кистей. После уменьшения суточной дозы **изониазида** состояние улучшается.

III. **Анальгетическая артропатия** развивается при длительном применении НПВС. Они оказывают **катаболический** эффект на суставный хрящ, угнетают синтез **протеогликанов**, белков, коллагена, пролиферацию клеток. При лечении НПВС предположение отдается **вольтарену** (натрия **диклофенаку**), не вызывающему **катаболического** эффекта.

IV. **Стероидный псевдоревматизм** проявляется **полиартралгиями** при длительном приеме высоких доз ГКС. Болевой синдром уменьшается при снижении дозы ГКС (не путать псевдоревматизм с болями в суставах при синдроме отмены ГКС).

V. **Артропатии** при проведении хронического гемодиализа

При проведении хронического гемодиализа могут развиваться следующие три **артропатических** синдрома:

- припухлость крупных и мелких суставов, ограничение подвижности в плечевых и тазобедренных суставах, **теносиновит**, синдром **карпального** канала; эти симптомы возникают в связи с отложением амилоида;
- эрозивная **азотемическая артропатия**;
- дегенеративные изменения крупных и мелких периферических суставов и позвоночника.

СИНДРОМ РЕЙНО

Синдром **Рейно** — пароксизмальное вазоспастическое расстройство артериального кровоснабжения кистей и (или) стоп, возникающее чаще под воздействием холода или волнений.

Этиология

Развивается при ряде заболеваний:

1. **ДБСТ**, в первую очередь системная склеродермия;
2. **РА**;
3. системные заболевания сосудов (артериальная **гипертензия**, **васкулиты**, узелковый **периартрит**);
4. заболевания нервной системы (симпатических нервных узлов);
5. болезни крови, **парапротеинемия**, **полицитемия**, **криоглобулинемия**;
6. эндокринные заболевания (токсический зоб);
7. **диэнцефальные** расстройства;
8. регионарная **компрессия** сосудисто-нервного пучка (добавочные шейные ребра, поражение шейного отдела позвоночника, синдром передней лестничной мышцы);
9. воздействие профессиональных факторов (вибрация, охлаждение).

Патогенез

Синдром Рейно проходит 3 фазы: ишемии, цианоза и гиперемии. В первой фазе имеет место **констрикция дистальных артериол** и **метаартериол** с полным опорожнением капилляров от эритроцитов (**побледнение** кожных покровов). Вторая фаза обусловлена стазом крови в **венулах**, капиллярах, **артериовенозных анастомозах** (цианоз). Третья фаза проявляется реактивной гиперемией.

В патогенезе имеют значение симпатическая гиперактивность, дисбаланс между синтезом **простаглицлина** (расширяет сосуды) и

тромбоксана А₂ (усиливает агрегацию тромбоцитов и вызывает спазм сосудов); дефект **гистаминергической вазодилатационной системы**; повышение агрегации тромбоцитов.

Клиническая картина

1. Поражаются преимущественно **II-V** пальцы **кистей** стоп, реже нос, уши, подбородок.
2. Во время приступа — парестезии, кожа мертвенно-бледная, пальцы холодные.
3. По окончании приступа — болезненность, чувство **жара** и **распирания**, кожа **гиперемирована**.
4. Постепенно развиваются трофические изменения (уплощение или **втяжение** подушечек **пальцев**, снижение **тургора** кожи, плохо заживающие язвы).
5. В **межприступный** период кисти холодные, **цианотичные**, влажные.
6. Возможно наличие внутренних эквивалентов в сосудах сердца, **легких**, почек, мозга, с поражением этих органов, особенно при системной склеродермии.

Диагностические критерии

1. Эпизоды двусторонних изменений цвета кожи, обусловленные холодом или эмоциями.
2. Сохраненная пульсация на периферических артериях.
3. Симметричность поражения.
4. Отсутствие гангрены.
5. Отсутствие признаков системного заболевания.
6. Продолжительность заболевания не менее 2 лет.

Программа обследования

Н. Г. Гусева, А. Б. Щербаков, (1985) при синдроме **Рейно** предлагают следующую программу обследования:

I. Анамнез:

- 1) описание характера и локализации сосудистых расстройств, время появления, провоцирующие факторы;
- 2) перенесенные и сопутствующие заболевания, предшествующий прием лекарственных средств, неблагоприятные профессиональные факторы, наследственность;
- 3) признаки системности: лихорадка, слабость, похудание, выпадение волос, фотосенсибилизация, **затруднения** при глотании и др.

II. Локальный статус. Локализация, симметричность, характер синдрома Рейно, других **сосудистых** нарушений, состояние трофики, пульсация на периферических **артериях**.

III. Общий статус:

- 1) состояние кожи и видимых слизистых оболочек (признаки **васкулита, склеродермические** поражения, высыпания, «сухой» синдром), суставов (**синовит, периартикулярные** изменения), мышц (миозит) и др.;
- 2) висцеральная патология: легкие, сердце, почки, желудочно-кишечный тракт, серозные оболочки, органы **ретикуло-эндотелиальной** системы;
- 3) **нейроэндокринные** нарушения.

IV. Лабораторные и инструментальные исследования:

- 1) капилляроскопия: выявление и уточнение характера сосудистой патологии;
- 2) ОАК, **белок**, белковые фракции, фибриноген;
- 3) **коагулограмма**, исследование реологии крови: вязкость, **гематокрит**, агрегация тромбоцитов, эритроцитов;
- 4) ИИ: РФ, **антинуклеарный** фактор, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины, антитела к ДНК, **рибонуклеопротеиду**;
- 5) рентгенологическое исследование грудной клетки: выявление шейного ребра;
- 6) **рсовазография**, при необходимости ангиография.

При отсутствии определенных причин для развития синдрома **Рейно** говорят о *болезни Рейно*, при этом обязательно двустороннее симметричное поражение.

СИНДРОМ ТИТЦЕ

Синдром **Титце** — поражение реберного хряща, характеризующееся появлением в нем болезненного опухолевидного образования неопухолевой природы.

Этиология и патогенез неизвестны.

Клиническая картина

1. Остро возникающие или постепенно нарастающие боли в области поражения. У 60% больных патологический процесс развивается в хряще II ребра, у **30%** — **III-IV** ребер, у 10% — в хряще I, V, VI ребер. Боли усиливаются при движениях, поворотах, **кашле**, чихании.
2. Болезненная припухлость в очаге поражения.
3. Длительность болей и припухлости — от нескольких недель до нескольких месяцев.

Лабораторные данные существенно не изменяются.

Рентгенологическое исследование

Определяется асимметрия обызвествления и строения соответствующих участков ребер. На стороне поражения обызвествления более выражены. Ребро выглядит толще, массивнее. При локализации поражения в области **костно-хрящевых** соединений (чаще в I ребре) на рентгенограмме определяется зона патологической функциональной перестройки — полоса просветления с булавовидным утолщением кости на этом уровне, за счет **периостального костеобразования**.

Программа обследования

1. **ОА** крови, мочи.
2. БАК: общий белок, белковые фракции, **сиаловые** кислоты, фибрин, **серомукоид**, мочевая кислота.
3. Рентгенография ребер.

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Болезни островкового аппарата поджелудочной железы

Поджелудочная железа выполняет **экзокринную** и **эндокринную** функции. Эндокринная функция осуществляется островками **Лангерганса**, которых насчитывается около 1-3 млн., что составляет 1-3% массы поджелудочной железы. Наибольшее количество островков сосредоточено в ее хвостовом отделе. Островок имеет 200 микрон в диаметре и содержит от 3 до 5 тыс. клеток. Различают следующие типы клеток (табл. 36).

Каждая **β -клетка** насчитывает около 10,000 секреторных гранул диаметром 0.2 микрона с кристаллами инсулина, каждый кристалл содержит около 300,000 молекул инсулина.

Между клетками островков существуют определенные взаимоотношения, гормоны клеток одного типа влияют на секреторную активность клеток другого типа (**Дж. Теппермен, Х. Теппермен, 1989**):

- **инсулин** ингибирует секреторную активность **$A(\alpha)$ -клеток** и выделение ими **глюкагона**;
- **глюкагон** стимулирует секреторную активность **$B(\beta)$ -клеток** и секрецию инсулина и **$D(\delta)$ -клеток** и секрецию **соматостатина**;
- **соматостатин** ингибирует активность **$A(\alpha)$ -клеток** и секрецию глюкагона и **$B(\beta)$ -клеток** и секрецию инсулина.

В островках Лангерганса имеются в очень небольшом количестве клетки, вырабатывающие **гастрин, вазоактивный интестинальный полипептид, тиролиберин, соматолиберин** (**М. И. Балаболкин, 1994**).

Табл. 36. Типы клеток островков Лангерганса и продуцируемые ими гормоны

Тип клетки	Процентное соотношение клеток	Продуцируемый гормон	Основные биологические эффекты гормона
A(a)	20-25%	Глюкагон	Стимулирует гликогенолиз , липолиз, повышает содержание глюкозы в крови
B(β)	75-80%	Инсулин	Стимулирует аэробный гликолиз, пентозный цикл метаболизма глюкозы , синтез гликогена, белка, липидов , ингибирует глюконеогенез , гликогенолиз , липолиз, снижает содержание глюкозы в крови
D(δ)	5-15%	Соматостатин	Угнетает секрецию инсулина, глюкагона, соматотропина, гастрина , соляной кислоты
PP	5-10%	Панкреатический полипептид	Стимулирует секрецию инсулина, пепсина , соляной кислоты

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) — эндокринное **заболевание**, характеризующееся синдромом хронической гипергликемии, являющейся следствием недостаточной продукции или действия инсулина, что приводит к нарушению всех видов обмена веществ, прежде всего углеводного, поражению сосудов (**ангиопатии**), нервной системы (**нейропатии**), а также других органов и систем.

Согласно определению ВОЗ (1985) — сахарный диабет — состояние хронической гипергликемии, обусловленное воздействием на организм генетических и экзогенных факторов.

Распространенность сахарного диабета среди населения различных стран колеблется от 2 до 4%. В настоящее время в мире насчитывается около 120 млн. больных сахарным диабетом. Согласно прогнозу ВОЗ эта цифра составит к 2000 г. 160 млн.

Изучение генетических, этиологических, патогенетических и клинических особенностей сахарного диабета позволило исследователям выделить два основных типа сахарного диабета: **инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД)** или **СД I типа** и **инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД)** или **СД II типа**. При ИЗСД имеет место резко выраженная недостаточность секреции инсулина **В(β)-клетками островков Лангерганса** (абсолютная **инсулиновая недостаточность**), больные нуждаются в постоянной, пожизненной терапии инсулином, т.е. являются **инсулинзависимыми**. При ИНСД на первый план выступает недостаточность действия инсулина, развивается **резистентность** периферических тканей к инсулину (относительная инсулиновая недостаточность). Заместительная терапия инсулином при ИНСД, как правило, не проводится. Больные лечатся диетой и **пероральными гипогликемизирующими** средствами. В последние годы установлено, что при ИНСД имеет место нарушение ранней фазы секреции инсулина.

Классификация

Классификация сахарного диабета и других категорий нарушения толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1985)

1. Клинические классы

1.1. Сахарный диабет:

1.1.1. **Инсулинзависимый сахарный диабет¹.**

1.1.2. **Инсулиннезависимый сахарный диабет²:**

- у лиц с нормальной массой тела;
- у лиц с ожирением.

1.1.3. Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания³.

1.1.4. Другие типы сахарного диабета, связанные с определенными состояниями и синдромами:

- заболеваниями поджелудочной **железы**;
 - заболеваниями гормональной природы;
 - состояниями, вызванными лекарственными средствами или воздействием **химических** веществ;
 - изменением инсулина или его рецепторов;
 - определенными генетическими синдромами;
 - смешанными состояниями.
- 1.2. Нарушенная толерантность к **глюкозе**⁴:
- у лиц с нормальной массой тела;
 - у лиц с ожирением;
 - нарушенная толерантность к глюкозе, связанная с другими состояниями и синдромами.
- 1.3. Сахарный диабет **беременных**⁵.
2. Статистически достоверные классы риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно увеличенным риском развития сахарного диабета):
- предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе;
 - потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

Примечания:

¹ Синоним **инсулинзависимого** сахарного **диабета** — сахарный диабет I типа.

² Синоним **инсулиннезависимого** сахарного диабета — сахарный диабет II типа.

³ Сахарный диабет, связанный с **недостаточностью** питания, встречается в **развивающихся** тропических **странах**.

⁴ Критерии диагностики нарушенной толерантности к **глюкозе**:
Гликемия натощак < 7 **ммоль/л**, гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой (75.0 г) ≥ 8 , но < 11 **ммоль/л**.

⁵ Сахарный диабет беременных — диабет, выявленный впервые во время беременности. Если диабет сохраняется и после беременности, он классифицируется как обычный (т.е. термин «сахарный диабет беременных» не применяется).

Классификация сахарного диабета (М. И. Балаболкин, 1989)

В отечественной практике широкое распространение получила классификация сахарного диабета М. И. Балаболкина (1989). Достоинствами данной классификации **являются** выделение степени тяжести СД, а также указание на состояние компенсации.

- 1.1. Клинические формы диабета.
- 1.1.1. **Инсулинзависимый диабет** (диабет I типа).
- 1.1.2. **Инсулиннезависимый** диабет (диабет II типа).
- 1.1.3. Другие формы диабета (вторичный, или симптоматический, сахарный диабет):
- эндокринного **генеза** (синдром **Иценко-Кушинга**, акромегалия, диффузный токсический зоб, **феохромоцитома**);

- заболевания поджелудочной железы (опухоль, воспаление, резекция, **гемохроматоз** и др.);
 - другие, более редкие формы диабета (после приема различных лекарственных **препаратов**, врожденные генетические дефекты и др.).
- 1.1.4. Диабет беременных.
 2. Степень тяжести диабета:
 - 2.1.1. Легкая (I **степень**).
 - 2.1.2. Средняя (II **степень**).
 - 2.1.3. Тяжелая (III **степень**).
 3. Состояние компенсации:
 - 3.1.1. Компенсация.
 - 3.1.2. Субкомпенсация.
 - 3.1.3. Декомпенсация.
 4. Острые осложнения диабета (часто как результат неадекватной терапии):
 - 4.1.1. **Кетоацидотическая** кома.
 - 4.1.2. **Гиперосмолярная** кома.
 - 4.1.3. **Лактацидотическая** кома.
 - 4.1.4. **Гипогликемическая** кома
 5. Поздние осложнения диабета:
 - 5.1.1. **Микроангиопатии** (ретинопатия, **нефропатия**).
 - 5.1.2. **Макроангиопатия**.
 - 5.1.3. **Нейропатия**.
 6. Поражение других органов и систем (**энтеропатия**, **гепатопатия**, катаракта, **остеоартропатия**, **дермопатия** и др.).
 7. Осложнения терапии:
 - 7.1.1. **Инсулинотерапии** (местная аллергическая реакция, анафилактический шок, **липоатрофия**).
 - 7.1.2. **Пероральными сахароснижающими** средствами (аллергические реакции, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и др.).

Инсулинзависимый сахарный диабет

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) — аутоиммунное заболевание, развивающееся при наследственной предрасположенности к нему под действием провоцирующих факторов внешней среды (вирусная **инфекция?**, **цитотоксические вещества?**).

Вероятность развития заболевания повышают следующие факторы риска ИЗСД:

- отягощенная по сахарному диабету наследственность;
- аутоиммунные заболевания, в первую очередь эндокринные (аутоиммунный **тиреоидит**, хроническая недостаточность коры надпочечников);

Табл. 37. Степень риска ИЗСД у родственников больных сахарным диабетом

Родственники больных ИЗСД	Риск по ИЗСД
Мужчина — монозиготный близнец больного ИЗСД	30-35%
Потомство супружеской пары, один из родителей болен ИЗСД, другой — ИНСД	8-10%
Потомство супружеской пары с ИЗСД	23%
Родители больных ИЗСД	1.6%
Дети больных ИЗСД	5-10%
Дети супружеской пары, если один из родителей болен ИЗСД	5-8%

- вирусные инфекции, вызывающие воспаление островков Лангерганса (**инсулит**) и поражение **β -клеток**.

v

Этиология

Генетические факторы и маркеры

В настоящее время роль генетического фактора как причины сахарного диабета окончательно доказана. Это основной этиологический фактор сахарного диабета.

ИЗСД считается полигенным заболеванием, в основе которого лежат по меньшей мере 2 **мутантных** диабетических гена в 6 хромосоме. Они **связаны с HLA-системой (Д-локусом)**, которая определяет индивидуальный, генетически обусловленный ответ организма и β -клеток на различные антигены.

Гипотеза полигенного наследования ИЗСД предполагает, что при ИЗСД имеются два мутантных гена (или две группы генов), которые рецессивным путем передают по наследству предрасположенность к аутоиммунному поражению **инсулярного** аппарата или повышенную чувствительность β -клеток к вирусным антигенам либо ослабленный противовирусный иммунитет.

Kozak (1982) установил степень предсказуемого риска для родственников больных ИЗСД (табл. 37).

Генетическая предрасположенность к ИЗСД связана с определенными генами **HLA-системы**, которые считаются маркерами этой предрасположенности.

Согласно **Д. Фостер** (1987) один из генов восприимчивости к ИЗСД расположен на 6 хромосоме, так как имеется выраженная связь между ИЗСД и определенными антигенами лейкоцитов человека (**HLA**), которые кодируются генами главного комплекса **гистосовместимости**, локализованными на этой хромосоме.

В зависимости от типа кодируемых белков и их роли в развитии иммунных **реакций**, гены главного комплекса гистосовместимости подразделяются на 3 класса. Гены I класса включают **локусы А, В, С**, которые кодируют антигены, присутствующие на всех **ядросодержащих** клетках, их функция заключается прежде всего в

защите от инфекции, особенно вирусной. Гены II класса расположены в D-области, которая включает **локусы** DP, DQ, DR. Гены этих **локусов** кодируют антигены, которые **экспрессируются** только на **иммунокомпетентных** клетках: моноцитах, **T-лимфоцитах**, **β-лимфоцитах**. Гены III класса кодируют компоненты комплемента, фактора некроза опухоли и транспортеров, связанных с **процессингом** антигена.

Предрасположенность к ИЗСД наиболее часто сочетается со следующими антигенами **HLA-системы**: **DR₃**, **DR₄**. Они обнаруживаются почти у **95%** больных ИЗСД, в то время как в здоровой популяции — у 16%. Генотипы **DR₂** и **DR₅**, наоборот, рассматриваются как **гены-протекторы**, защищающие от развития ИЗСД.

В последние годы наибольшее значение, как факторам риска развития ИЗСД, придают антигенам **локуса DQ (DQw₂, DQw₈)**. **Предполагается**, что в развитии предрасположенности к ИЗСД имеет значение взаимодействие генов локуса DQ с генами I и II классов, а также с генами, расположенными вне главного комплекса **гистосовместимости**. Менее значимым, но также в определенной мере предрасполагающим к развитию ИЗСД является обнаружение **HLA-B₈** и **B₁₅**.

Считается, что при наличии у пациента **HLA Bg** риск заболеть ИЗСД увеличивается в 2,5-3 раза, **HLA B₁₅** — в 2-2,5 раза, **HLA B₈+B₁₅** — в 9,5-10 раз, **HLA DR₃** — в 3,5-4 раза, **HLA D₄** — в 4,5-5 раз, **HLA DR₃ + DR₄** — в 9-9,5 раз.

В последние годы сформировалось представление о том, что в наследовании ИЗСД, кроме генов HLA-системы (хромосома 6), принимает участие также ген, кодирующий синтез инсулина (хромосома 11); **ген**, кодирующий синтез тяжелой цепи иммуноглобулинов (хромосома 14); ген, отвечающий за синтез **β-цепи T-клеточного** рецептора (хромосома 7) и др.

У лиц с наличием генетической предрасположенности к ИЗСД изменена реакция на факторы окружающей среды. У них ослаблен противовирусный иммунитет **и** они чрезвычайно подвержены **цитотоксическому** повреждению **β-клеток** вирусами и химическими агентами.

Вирусная инфекция

Вирусная инфекция может являться фактором, провоцирующим развитие ИЗСД. Наиболее часто появлению клиники ИЗСД предшествуют следующие вирусные инфекции: краснуха (вирус краснухи имеет тропизм к островкам поджелудочной железы, накапливается и может реплицироваться в них); вирус **Коксаки В**, вирус гепатита В (может реплицироваться в **инсулярном** аппарате); эпидемического паротита (через 1-2 года после эпидемии паротита **резко** увеличивается заболеваемость ИЗСД у **детей**); **инфекционного мононуклеоза**; **цитомегаловирус**; вирус гриппа и др. Роль **вирусной** инфекции в развитии ИЗСД подтверждается **сезонно-**

стью заболеваемости (часто впервые диагностируемые случаи ИЗСД у детей приходятся на осенние и зимние месяцы с пиком заболеваемости в октябре и январе); обнаружением высоких титров антител к вирусам в крови больных ИЗСД; обнаружением с помощью **иммунофлуоресцентных** методов исследования вирусных частиц в островках Лангерганса у людей, умерших от ИЗСД. Роль вирусной инфекции в развитии ИЗСД подтверждена в экспериментальных исследованиях. М. И. Балаболкин (1994) указывает, что вирусная инфекция у лиц с генетической предрасположенностью к ИЗСД участвует в развитии заболевания следующим образом:

- вызывает острое повреждение **β -клеток** (вирус **Коксаки**);
- приводит к **персистенции** вируса (врожденная **цитомегаловирусная** инфекция, краснуха) с развитием аутоиммунных реакций в **островковой** ткани.

Патогенез

В патогенетическом плане различают три вида ИЗСД: **вирусиндуцированный**, аутоиммунный, смешанный **аутоиммунно-вирусиндуцированный**. Однако такое подразделение в определенной мере условно, так как аутоиммунный механизм имеет значение при всех патогенетических формах ИЗСД, тем более, что в настоящее время доказано наличие антигенных эпитопов, общих для **β -клеток** и **панкреатотропных** вирусов (молекулярная мимикрия). Это приводит к тому, что иммунный ответ организма, первоначально направленный против антигена вируса, в дальнейшем становится направленным против **β -клеток** островков Лангерганса. Кроме того, независимо от особенностей патогенеза ИЗСД, при любом патогенетическом варианте развивается деструкция **β -клеток** островков поджелудочной железы.

В настоящее время актуальны следующие модели деструкции **β -клеток** и, следовательно, патогенеза ИЗСД.

Копенгагенская модель (Nerup и соавт., 1989). Согласно копенгагенской модели, патогенез ИЗСД выглядит следующим образом:

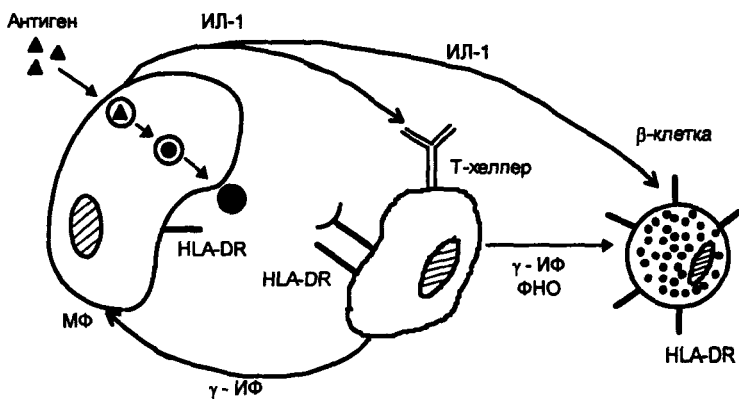
- антигены панкреатотропных факторов (вирусы, **цитотоксические** химические вещества и др.), поступившие в организм, с одной стороны, повреждают **β -клетки** и приводят к высвобождению антигена р-клеток; с другой стороны, поступившие извне антигены взаимодействуют с макрофагом, фрагменты антигена связываются с **HLA-антигенами локуса D** и образовавшийся комплекс выходит на поверхность макрофага (т.е. происходит экспрессия антигенов DR). Индуктором экспрессии **HLA-DR** является **γ -интерферон**, который производится **T-лимфоцитами-хелперами**;
- макрофаг становится **антигенпредставляющей** клеткой и **секретирует** цитокин интерлейкин-1, который вызывает **пролифера-**

цию Т-лимфоцитов-хелперов, а также угнетает функцию β -клеток островков Лангерганса;

- под влиянием интерлейкина-1 стимулируется секреция Т-лимфоцитами-хелперами лимфокинов: γ -интерферона и фактора некроза опухоли (ФНО);
- γ -интерферон и ФНО непосредственно участвуют в деструкции β -клеток островков Лангерганса. Кроме того, γ -интерферон индуцирует экспрессию антигенов HLA II класса на клетках эндотелия капилляров, а интерлейкин-1 увеличивает проницаемость капилляров и вызывает экспрессию антигенов HLA I и II классов на β -клетках островков. β -клетка, экспрессирующая HLA-DR, сама становится аутоантигеном, таким образом формируется порочный круг деструкции новых р-клеток.

Указанные процессы схематично представлены на рис. 2.

Лондонская модель деструкции β -клеток (Bottazzo и соавт., 1986). В 1983 г. Bottazzo обнаружил aberrантную (т.е. не свойственную норме) экспрессию молекул HLA-D-локуса на β -клетках островков Лангерганса у больных ИЗСД. Этот факт является основным в лондонской модели деструкции р-клеток. Механизм повреждения р-клеток запускается взаимодействием внешнего антигена (вируса, цитотоксического фактора) с макрофагом (также, как и в копенгагенской модели). Аберрантная экспрессия антигенов DR₃ и DR₄ на р-клетках индуцируется влиянием ФНО и γ -интерферона при высокой концентрации интерлейкина-1.



МФ — макрофаг
ИЛ-1 — интерлейкин
 γ -ИФ — γ -интерферон
ФНО — фактор некроза опухоли

Рис. 2. Копенгагенская модель деструкции β -клетки.

β -клетка становится **аутоантигеном**. Островок инфильтрируется Т-хелперами, макрофагами, плазматическими клетками, продуцируется большое количество **цитокинов**, развивается выраженная **иммуновоспалительная** реакция с участием **цитотоксических Т-лимфоцитов** и натуральных киллеров. Все это ведет к деструкции **β -клеток**. В последнее время важное значение в деструкции **β -клеток** придают **азота оксиду (NO)**. Азота оксид образуется в организме из **L-аргинина** под влиянием фермента **NO-синтазы**. Установлено, что в организме имеется 3 **изоформы NO-синтазы**: **эндотелиальная, нейрональная** и индуцированная (**иNO-синтаза**). Под влиянием **эндотелиальной** и **нейрональной NO-синтаз** из L-аргинина образуется азота оксид, **участвующий** в процессах передачи возбуждения в нервной системе, а также обладающий **вазодилатирующим** свойством. Под влиянием **иNO-синтазы** из L-аргинина образуется азота оксид, обладающий **цитотоксическим** и **цитостатическим** эффектами.

Установлено, что под влиянием **интерлейкина-1** происходит экспрессия **иNO-синтазы** в **β -клетках** островков Лангерганса и непосредственно в р-клетках образуется большое количество **цитотоксического** азота оксида, вызывающего их деструкцию и угнетающего секрецию инсулина.

Ген **иNO-синтазы** локализуется на 11 хромосоме рядом с геном, кодирующим синтез инсулина. В связи с этим существует предположение, что в развитии ИЗСД имеют значение одновременные изменения структуры этих генов 11 хромосомы.

Помимо вышеназванных механизмов деструкции р-клеток огромную роль играют **аутоиммунные процессы**.

У больных ИЗСД обнаруживаются различные виды антител к антигенам-компонентам островков:

- антитела к цитоплазме **островковых** клеток (**цитоплазматические** антитела), они могут реагировать со всеми типами эндокринных клеток островков;
- антитела к поверхностному антигену островковых клеток, которые взаимодействуют преимущественно с **β -клетками**;
- **комплементзависимые цитотоксические** антитела;
- антитела к инсулину и **проинсулину**;
- антитела к **глутаматдекарбоксилазе**, которая считается специфическим антигеном р-клеток. Этот фермент катализирует превращение **глутамата** в **ГАМК**. Синтез **глутаматдекарбоксилазы** кодируется геном, расположенным на 10 хромосоме. Обнаружено сходство антигенных детерминант **глутаматдекарбоксилазы** и вирусов **Коксаки** (молекулярная мимикрия).

Антитела к компонентам р-клеток, в первую очередь глутаматдекарбоксилазе, появляются за 8-10 лет до развития ИЗСД (если в основе ИЗСД первично лежат аутоиммунные механизмы). При

вирусиндуцированном ИЗСД антитела впервые обнаруживаются в период вирусной инфекции.

Факторы, которые вызывают трансформацию **β -клетки** в **ауто-антиген**, окончательно не известны. Наиболее аргументированной является точка зрения, согласно которой экспрессия **HLA-DR**—антигенов **β -клетками**, чему может способствовать врожденный дефицит **Т-супрессорной** функции лимфоцитов, трансформирует **β -клетку** в аутоантиген — своего рода **антигенпредставляющую клетку**. Развивается сенсибилизация лимфоцитов (**В-лимфоцитов**, **К-клеток**, **Т-лимфоцитов-эффекторов**) к измененной **β -клетке**. Образуются антитела к **β -клеткам**, ее компонентам, формируются иммунные комплексы, которые активируют комплемент, развивается аутоиммунный **инсулит**, деструкция **β -клеток**. **К-лимфоциты** проявляют **цитолитическое** влияние на **β -клетки** в присутствии антител к ним, а **Т-лимфоциты-эффекторы** оказывают непосредственный **цитолитический** эффект на **β -клетки**. Итогом аутоиммунного **инсулита** является деструкция подавляющего большинства **Р-клеток островков Лангерганса** и развитие абсолютной **инсулиновой** недостаточности.

После почти полной деструкции **р-клеток** явления аутоиммунного инсулита затихают и антитела к **р-клеткам** обнаруживаются редко, титр их уже невелик.

В патогенезе ИЗСД имеет значение также генетически обусловленное снижение способности **р-клеток** к регенерации у лиц, предрасположенных к ИЗСД. **β -Клетка** является высоко специализированной и имеет очень низкую способность к регенерации. Обнаружен ген регенерации **р-клеток**. В норме регенерация **Р-клеток** осуществляется в течение 15-30 суток.

В современной **диабетологии** предполагается следующая стадийность развития ИЗСД.

Первая стадия — генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных антигенов **HLA-системы**, а также генами 11 и 10 хромосом.

Вторая стадия — инициация аутоиммунных процессов в **β -клетках** островков под влиянием **панкреатотропных** вирусов, **цитотоксических** веществ и каких-либо других неизвестных факторов. Важнейшим моментом на этой стадии является экспрессия **β -клетками HLA-DR-антигенов** и **глутаматдекарбоксилазы**, в связи с чем они становятся **аутоантигенами**, что вызывает развитие ответной аутоиммунной реакции организма.

Третья стадия — стадия активных иммунологических процессов с образованием антител к **р-клеткам**, инсулину, развитием аутоиммунного инсулита.

Четвертая стадия — прогрессивное снижение секреции инсулина, стимулированной глюкозой (1 фазы секреции инсулина).

Пятая стадия — клинически явный диабет (манифестация сахарного диабета). Эта стадия **развивается**, когда происходит деструкция и гибель 85-90% β -клеток. По данным **Wallenstein** (1988) при этом еще определяется остаточная секреция инсулина, причем антитела на нее не влияют.

У многих больных после проведенной **инсулинотерапии** наступает ремиссия заболевания («медовый месяц **диабетика**»). Ее длительность и выраженность зависит от степени повреждения β -клеток, их способности к регенерации и уровня остаточной секреции инсулина, а также тяжести и частоты сопутствующих вирусных инфекций.

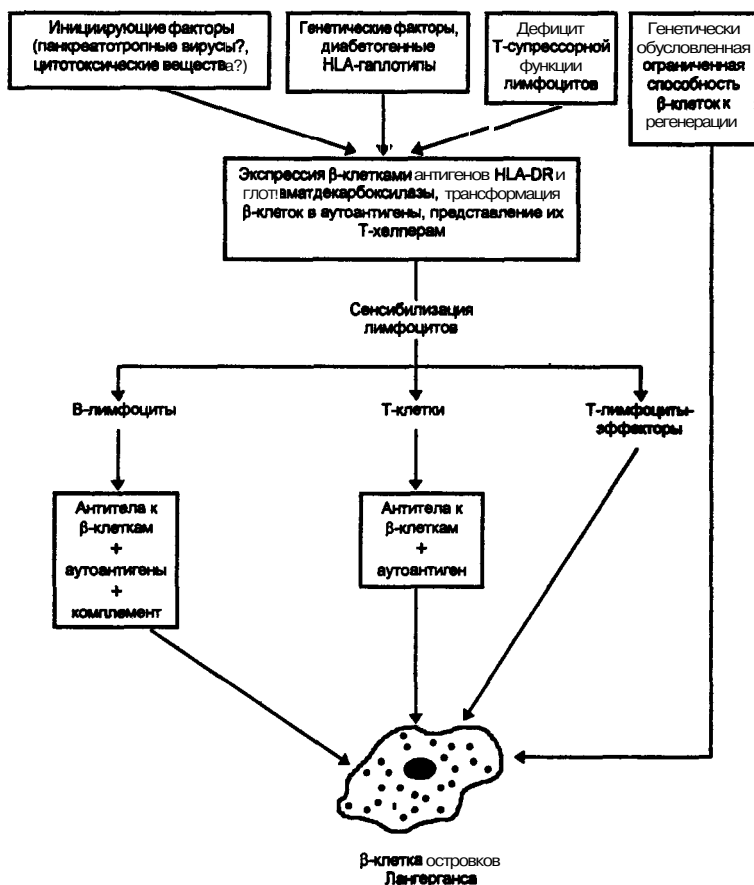


Рис. 3. Схема патогенеза **аутоиммунного** ИЗСД.

Шестая стадия — полная деструкция **β -клеток**, полное отсутствие секреции инсулина и **С-пептида**. Клинические признаки сахарного диабета **возобновляются** и **инсулинотерапия** вновь становится **необходимой**.

Схема патогенеза аутоиммунного ИЗСД показана на рис. 3.

В табл. 38 представлены патогенетические особенности **вирусиндуцированного** и аутоиммунного ИЗСД

Табл. 38. Патогенетические особенности **вирусиндуцированного** и аутоиммунного ИЗСД (*Doniach, Bottazzo, 1981*)

Признаки	Вирусиндуцированный ИЗСД	Аутоиммунный ИЗСД
Этиология	Ассоциация с вирусной инфекцией , вирусный инсулит	Дефицит T-супрессорной функции, нарушения органоспецифического иммунитета, аутоиммунный инсулит
Патогенез	Деструкция β -клеток, недостаток регенерации	Деструкция β-клеток , недостаток регенерации
Галлотип HLA	B15, DRw4	B8, DRw3
Пол	Одинаково часто болеют мужчины и женщины	Чаше развивается у женщин
Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями	Не характерно	Достаточно частое
Частота выявления антител к β -клеткам	85% при возникновении сахарного диабета, через год — 20%, через 3 года могут не определяться совсем	При возникновении сахарного диабета неизвестна , через год — 30%, далее стабильная гадами
Титр антител к β -клеткам	1:8	1:250
Время первого выявления антител к β -клеткам	Во время вирусной инфекции	За несколько лет до выявления сахарного диабета

Инсулиннезависимый сахарный диабет

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) рассматривается в настоящее время как гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением секреции инсулина и чувствительности периферических тканей к инсулину (**инсулинорезистентностью**).

Факторами риска развития ИНСД являются:

- наследственная предрасположенность; генетическая основа ИНСД прослеживается почти в 100% случаев. Риск развития ИНСД возрастает от 2 до 6 раз при наличии сахарного диабета у родителей или ближайших родственников (табл. 39).

Табл. 39. Риск заболеть ИНСД для родственников больных сахарным диабетом (*Kozak, 1982*)

Родственники больных ИНСД	Риск по ИНСД
Мужчина — монозиготный близнец больного ИНСД	Около 100%
Потомство супружеской пары с ИНСД	30%
Родители больных ИНСД	10-20%
Дети больных ИНСД	30%

- ожирение — важнейший **фактор** риска развития ИНСД. Риск развития ИНСД **при** наличии ожирения I ст. увеличивается в 2 **раза**, при II ст. — в 5 раз, при III ст. — более, чем в 10 раз. С развитием ИНСД более тесно связана абдоминальная форма ожирения, чем периферическое распределение жира в нижних частях тела.

Этиология

Генетический фактор

Генетическому фактору в развитии ИНСД в настоящее время придается наибольшее значение. Подтверждением генетической основы ИНСД служит то обстоятельство, что у обоих однояйцевых близнецов он развивается в 95-100%. Однако окончательно генетический дефект, ответственный за развитие ИНСД, не расшифрован. В настоящее время обсуждаются два возможных варианта:

- наличие двух дефектных генов, при этом один из них (на 11 хромосоме) **ответственен** за нарушение секреции инсулина, второй — за развитие **инсулинорезистентности** (возможно, дефект гена 12 хромосомы, ответственного за синтез **инсулиновых** рецепторов);
- наличие общего генетического дефекта в системе узнавания глюкозы **β-клетками** или периферическими тканями, что приводит к снижению поступления глюкозы в клетки или к снижению секреции инсулина β-клетками в ответ на глюкозу. Предполагается, что ИНСД передается доминантным путем.

Избыточное питание и ожирение

Диабетогенным является питание, характеризующееся употреблением высококалорийной пищи с большим количеством легко всасывающихся углеводов, сладостей, алкоголя, и дефицитом растительной клетчатки. Роль такого питания особенно возрастает при малоподвижном образе жизни. Указанный характер питания и ожирение тесно взаимосвязаны и способствуют нарушению секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности.

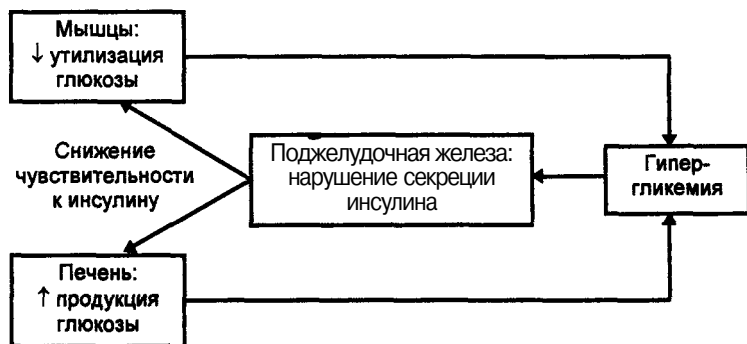


Рис. 4. Уровни нарушения **гомеостаза глюкозы** при ИНСД (↓ - снижение, ↑ - повышение) (А. С. Аметов, 1995).

Патогенез

Механизм нарушения гомеостаза глюкозы, а, следовательно, патогенез ИНСД, обусловлен нарушениями на трех уровнях (рис. 4);

- в *поджелудочной железе* — нарушается секреция инсулина;
- в *периферических тканях* (в первую очередь в **мышцах**), которые становятся резистентными к инсулину, что, естественно, приводит к нарушению транспорта и метаболизма глюкозы;
- в *печени* — повышается **продукция** глюкозы.

Нарушения секреции инсулина

Нарушения секреции инсулина являются первым ключевым дефектом при ИНСД и выявляются как на самой ранней, так и на выраженных стадиях заболевания.

Нарушения секреции инсулина выражаются в качественных, кинетических и количественных изменениях.

Качественные нарушения секреции инсулина

Выявить эти нарушения стало возможно только после разработки в 1987 г. группой Hales в Кембридже новой методики определения содержания в крови инсулина — **иммунорадиометрического** исследования.

В этой методике одновременно используются два **моноклональных** антитела, каждое из которых направлено против специфического антигена гормона или **прогормона**. Этот метод позволяет избежать перекрестного взаимодействия между инсулином, **интактным проинсулином**, участками молекул 32-33 и 65-66 проин-

сулина (Guillausseau, 1996). С 1960 г. по 1987 г. **определение** инсулина в крови производилось радиоиммунологическим методом, который распознавал как инсулин не только сам инсулин, но и его предшественников (**интактный проинсулин** и продукты его распада — участки молекул 32-33 и 65-66). Это обстоятельство привело к ложному заключению о **гиперинсулинемии** у всех больных ИНСД. С помощью **иммунорадиометрического** метода установлено, что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе имеется незначительное снижение уровня инсулина в плазме крови и избыток продуктов распада **проинсулина**.

У больных ИНСД содержание инсулина в крови натошак значительно снижено и резко увеличен уровень **32-33-участка** проинсулина.

В норме проинсулин распадается на инсулин и соединяющий **С-пептид**. При ИНСД этот процесс нарушен.

Нарушение кинетики секреции инсулина

У здоровых лиц в ответ на введение глюкозы наблюдается двухфазная секреция инсулина. Первый пик секреции начинается сразу после стимуляции глюкозой и постепенно заканчивается к 10 минуте (если глюкоза была введена внутривенно). Этот пик секреции обусловлен выходом из гранул **β -клеток** уже готового, запасенного инсулина. После 10 минуты при внутривенном введении или через 30 минут или позже после **перорального** приема глюкозы начинается вторая фаза (пик) инсулиновой секреции. Она более продолжительная и отражает секрецию вновь синтезированного инсулина в ответ на стимуляцию **β -клеток** глюкозой.

ИНСД характеризуется отсутствием первой (ранней) фазы секреции и сглаживанием второй фазы секреции инсулина. Этот признак является ранним маркером ИНСД (возможно, генетически детерминированным).

Утрата первой фазы секреции инсулина может быть обусловлена качественными нарушениями секреции инсулина, т.е. избыточным образованием молекул проинсулина, что нарушает формирование секреторных гранул и сокращает запасы образованного инсулина.

Количественные нарушения секреции инсулина

Вопрос о количественном нарушении секреции инсулина у больных ИНСД окончательно не решен. Результаты исследований 1960-1987 г. с использованием несовершенного радиоиммунологического метода свидетельствовали о нормальном или повышенном уровне инсулина в крови больных ИНСД.

Современная точка зрения: **инсулинопения** является умеренной на стадии нарушения толерантности к глюкозе и выраженной на стадии ИНСД независимо от избытка веса.

В настоящее время обсуждаются следующие механизмы нарушения секреции инсулина.

Снижение массы β -клеток островков Лангерганса

Общее количество **β -клеток** при ИНСД снижено умеренно, на 40–60% по сравнению с нормой, в то время как при ИЗСД потеря массы β -клеток превышает **75%**. Это обстоятельство позволяет считать, что нарушение секреции инсулина при ИНСД обусловлено не только снижением количества, но и дисфункцией β -клеток.

Отложение в островках депозитов амилоида

Морфологические исследования островков при ИНСД выявили наличие в них фиброза и отложение амилоида. Депозиты амилоида образуются из измененных отложений специфического белка **амилина**.

Амилин состоит из 37 аминокислот, **секретируется β -клетками** совместно с инсулином, физиологическая его роль неясна. Имеются данные, что он участвует в превращении **проинсулина** в инсулин. Установлено, что **амилин** при ИНСД уменьшает захват глюкозы β -клетками и подавляет секрецию инсулина. Существует предположение, что в связи с первичным генетическим дефектом на уровне β -клеток при ИНСД — нарушением превращения проинсулина в инсулин — амилин откладывается в **β -клетках** и снижает секрецию инсулина.

«Глюкозотоксичность»

Хроническая гипергликемия сама может вызвать структурные нарушения островков **Лангерганса** и снижение секреции инсулина.

Наряду с этим гипергликемия уменьшает способность инсулина стимулировать поступление глюкозы в периферические ткани.

«Дефицитный фенотип»

Согласно гипотезе Hales и Barker (1992) недостаточное питание (дефицит аминокислот) в периоде внутриутробного развития или в раннем **постнатальном** периоде приводит к замедленному развитию эндокринной функции поджелудочной железы и предрасположенности к ИНСД во взрослом состоянии.

Мутации гена глюкокиназы

Мутации гена глюкокиназы, расположенного на 7 хромосоме, приводят к нарушению секреции инсулина у больных, страдающих **MODY-диабетом** (см. далее).

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (**инсулинорезистентность**) играет важную роль в патогенезе ИЗСД.

Различают инсулинорезистентность **пререцепторную, рецепторную и пострецепторную**.

Пререцепторная инсулинорезистентность

Пререцепторная инсулинорезистентность может быть связана с генетически обусловленной **продукцией** измененной, неактивной молекулы инсулина или неполной конверсией проинсулина в инсулин.

В основе дефектной молекулы инсулина лежит нарушение последовательности аминокислот в молекуле инсулина (в позиции 24 В-цепи вместо **фенилаланина** встроен лейцин). Биологическая активность такого инсулина снижена. Нарушается также превращение проинсулина в **инсулин**, образуется избыток проинсулина, который биологически малоактивен, но при радиоиммунологическом анализе определяется вместе с инсулином и создает ложное впечатление о **гиперинсулинемии**.

Рецепторная инсулинорезистентность

Основными органами-мишенями для инсулина являются печень, жировая и мышечная ткани. Инсулин начинает свое действие на клетку посредством связывания (взаимодействия) со специфическими молекулами-рецепторами, расположенными на наружной поверхности мембраны клетки. Количество рецепторов зависит от деятельности гена, расположенного на 19 хромосоме.

Инсулиновый рецептор представляет собой **гликопротеин**, состоящий из двух **α -субъединиц** и двух **β -субъединиц**. После взаимодействия инсулина с рецептором происходит **фосфорилирование β -субъединицы** и **активация тирозинкиназы** (второй **мессенджер-посредник** действия инсулина) и проявляются метаболические эффекты инсулина.

В настоящее время установлено уменьшение количества рецепторов инсулина у $2/3$ больных ИНСД. Не исключено, что при ИНСД увеличивается количество рецепторов, находящихся в неработающем, «запасном» состоянии (в норме во взаимодействии с инсулином находятся лишь **10%** рецепторов).

При ИНСД возможен генетически обусловленный синтез аномальных неактивных рецепторов к инсулину. В ряде случаев **рецепторная** инсулинорезистентность обусловлена появлением антител к рецепторам инсулина.

Пострецепторная инсулинорезистентность

Пострецепторные нарушения приводят к уменьшению максимальной метаболической активности инсулина в клетке. При ИНСД установлены следующие **пострецепторные** нарушения, обуславливающие инсулинорезистентность.

Снижение активности тирозинкиназы (Freidenberg, Henry, Klein, 1987)

Как указывалось выше, активация тирозинкиназы является важнейшим условием для проявления эффектов инсулина в **клет-**

ке. Активность **тирозинкиназы** у больных с ИНСД значительно снижена (на 50% и **более**), что обуславливает **пострецепторную инсулинорезистентность**.

Уменьшение числа транспортеров глюкозы

Транспортеры глюкозы (**GluT**) — это белки, расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны и обеспечивающие транспорт глюкозы внутрь клетки.

Транспортеры глюкозы делятся на 2 группы:

- **Na⁺-котранспортеры**, осуществляющие перенос глюкозы против градиента концентрации путем сопряжения захвата **Na⁺** и глюкозы;
- **облегченные транспортеры**, осуществляющие перенос глюкозы путем усиления механизмов пассивного транспорта.

В настоящее время описано 5 транспортеров глюкозы в зависимости от их распределения в различных органах и тканях. **GluT-1** рассматривается как повсеместная форма переносчика, ответственная за базовый перенос глюкозы во всех клетках, **GluT-2** отвечает за транспорт глюкозы к **гепатоцитам** и **β-клеткам островков Лангерганса**, **GluT-3** проявляет свой эффект в нейронах, **GluT-4** — отвечает за **инсулинстимулированный** захват глюкозы мышечной и жировой тканями, **GluT-5** — эпителием тонкой кишки и почек.

В **инсулинзависимых** тканях (**жировой**, мышечной) инсулин регулирует работу переносчиков глюкозы.

У больных ИНСД выявлено снижение количества и активности **транпортера** глюкозы **GluT-4** в мышечной и жировой ткани (**Gerar**, 1995), что способствует развитию **инсулинорезистентности**. Отмечено также уменьшение **GluT-2** в **β-клетках**, что способствует уменьшению секреции инсулина.

Уменьшение активности пируватдегидрогеназы и гликогенсинтетазы в мышечной ткани

Окисление глюкозы в мышцах катализируется ферментом **пируватдегидрогеназой** и регулируется инсулином. Активность этого фермента при ИНСД снижена в связи с конкурентным влиянием свободных жирных кислот, концентрация которых значительно увеличена. Установлено также снижение активности инсулинзависимого фермента гликогенсинтетазы у больных ИНСД, что уменьшает синтез гликогена из глюкозы в мышечной ткани. **Groor** и **соавт.** (1993) сообщили о связи между **ИНСД** и полиморфизмом гена гликогенсинтетазы (хромосома 19).

Указанные нарушения возникают на самых ранних стадиях ИНСД. Снижение синтеза гликогена в мышцах выявлено у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, имеющих родственников первой степени родства с ИНСД (**Guillausseau**, 1996).

Антагонисты инсулина

В развитии **инсулинорезистентности** при ИНСД имеет также значение циркуляция в крови **антагонистов инсулина** — антител к инсулину и **контринсулярных** гормонов (**соматотропина, кортизола, тиреоидных** гормонов, **тиреотропина, пролактина, глюкагона, катехоламинов**).

Увеличение продукции глюкозы печенью

Увеличение продукции глюкозы печенью — важнейший фактор патогенеза ИНСД.

Продукция глюкозы печенью возрастает вследствие следующих причин:

- усиление **глюконеогенеза** (в связи с дефицитом инсулина и избытком глюкагона, нарушением чувствительности печени к **инсулину**, избытком свободных жирных кислот и повышенным образованием **лактата**);
- отсутствие подавления продукции глюкозы печенью (в связи с сокращением ранней фазы секреции инсулина и недостаточным подавлением секреции глюкагона);
- нарушение **циркадного** ритма образования глюкозы (отсутствие снижения продукции глюкозы ночью).

Нарушения метаболизма при сахарном диабете и патофизиология основных клинических проявлений

Основная причина всех метаболических нарушений и клинических проявлений сахарного диабета — это дефицит инсулина или его действия.

Влияние инсулина на углеводный обмен

Инсулин активирует:

- поступление глюкозы в клетки;
- ключевые ферменты аэробного гликолиза и образование энергии; в ходе метаболизма глюкозы по пути аэробного гликолиза с включением системы тканевого дыхания образуется 38 молекул АТФ из 1 молекулы глюкозы;
- ключевые ферменты **пентозо-фосфатного** цикла метаболизма глюкозы; в **пентозном** цикле образуется **рибозо-5-фосфат**, необходимый для синтеза нуклеиновых кислот, а также **НАФД-Н₂**, используемый для синтеза стероидных гормонов, холестерина, жиров, жирных кислот, активирования **фолиевой** кислоты;
- фермент **гликогенсинтетазу**, с помощью которого из **глюкозо-6-фосфата** в печени и мышцах синтезируется гликоген.

Инсулин подавляет:

- превращение **глюкозо-6-фосфата** в глюкозу;
- **глюконеогенез**;
- распад гликогена (путем торможения активности фермента **фосфоорилазы**, стимулирующей распад гликогена до глюкозы);
- **сорбитоловый** шунт;
- **глюкуроновый** путь обмена углеводов;
- синтез **гликопротеинов**;
- образование **гликозилированного** гемоглобина и других **гликозилированных** белков.

Влияние инсулина на белковый обмен

Инсулин активирует:

- биосинтез белка, **рибонуклеотидов** (АТФ, креатинфосфата), транспорт аминокислот внутрь клетки с последующим их включением в белки;
- синтез циклических **нуклеотидов** (цАМФ, цГМФ);
- биосинтез **цитоплазматических** и ядерных нуклеиновых кислот (ДНК, РНК).

Инсулин тормозит:

- распад белков (**антикатаболический** эффект).

Влияние инсулина на жировой обмен

Инсулин стимулирует:

- поступление глюкозы в **адипоциты**;
- образование из глюкозы жирных кислот и глицерофосфата;
- образование глицерина;
- синтез **триглицеридов** (липогенез).

Инсулин подавляет:

- распад **липидов** (**антилиполитический** эффект).

Влияние инсулина на обмен электролитов

Инсулин *активирует* поступление калия в клетку и *угнетает* поглощения натрия клеткой.

При снижении секреции и активности инсулина или нарушении чувствительности к нему **инсулинзависимых** тканей (мышечной, жировой, печеночной) нарушаются все виды обмена веществ.

Нарушения углеводного обмена

При сахарном диабете **нарушается** поступление глюкозы в клетку инсулинзависимых тканей; снижается активность ключевых ферментов аэробного гликолиза и цикла **Кребса**, нарушается образование энергии, развивается энергетический дефицит, гипоксия

клеток; усиливается **гликогенолиз** и глюконеогенез, а также превращение **глюкозо-6-фосфата** в глюкозу. Все это приводит к увеличению содержания в крови глюкозы, которая не усваивается клетками в связи с дефицитом инсулина.

Указанные нарушения углеводного обмена ведут к *гипергликемии*, **глюкозурии** (**реабсорбция** глюкозы в почечных канальцах снижается из-за дефицита энергии и в связи с большим количеством фильтруемой почками глюкозы), соответственно развивается **полиурия** (в связи с высокой **осмолярностью** мочи), *жажда*, *обезвоживание*. Появлению жажды способствует также повышение **осмолярности** плазмы в связи с гипергликемией.

Длительный дефицит инсулина приводит к прогрессирующему увеличению фильтрации глюкозы и мочевины, что снижает реабсорбцию в почечных канальцах воды и электролитов. В итоге потеря электролитов (натрия, калия, магния, фосфора) и дегидратация возрастают.

Потеря калия и недостаточное образование гликогена из глюкозы приводит к *общей и мышечной слабости*. В ответ на энергетический дефицит появляется *полифагия*.

У больных сахарным диабетом активируются пути метаболизма глюкозы, независимые от инсулина: **полиоловый (сорбитоловый), глюкуроновый и гликопротеиновый**.

Глюкоза под влиянием фермента **альдозредуктазы** восстанавливается в **сорбитол**. Последний под влиянием **сорбитолдегидрогеназы** превращается в норме во фруктозу, которая далее **метаболизируется** по пути гликолиза. **Сорбитолдегидрогеназа** является **инсулинзависимым** ферментом. При сахарном диабете в условиях дефицита инсулина превращение **сорбитола** во фруктозу нарушается, образуется избыточное количество сорбитола, который накапливается в хрусталике, нервных волокнах, сетчатке, способствуя их поражению. Сорбитол — **высокоосмотическое** вещество, интенсивно притягивает **воду**, что является одним из механизмов развития **нейропатии** и катаракты.

В норме глюкоза через **уридиндифосфатглюкозу** превращается в **глюкуроновую** кислоту, а также используется для синтеза гликогена. В связи с тем, что использование **уридиндифосфатглюкозы** для синтеза гликогена уменьшено, резко увеличивается синтез **глюкуроновой** кислоты и **гликозаминогликанов**, что имеет значение в развитии **ангиопатий**.

Кроме того, имеет место также интенсивный синтез **гликопротеинов**, что также способствует **прогрессированию** ангиопатий.

Нарушения белкового обмена

При сахарном диабете снижается активность **пентозного** цикла метаболизма глюкозы, что способствует нарушению синтеза белка.

Увеличение **глюконеогенеза** сопровождается усилением катаболизма белка, истощением его запасов, так как глюконеогенез на-

чинается с аминокислот. Снижение синтеза и увеличение катаболизма белка способствует **похуданию и гипотрофии мышц**.

Большое значение имеет также **гликозилирование белков**, в первую очередь гемоглобина. В норме в крови наряду с основной фракцией гемоглобина (**HbA₀**) содержится небольшое количество других фракций (минорных) — **HbA_{1a1}**; **HbA_{1a2}**; **HbA_{1c}**). Фракция **HbA_{1c}** называется гликозилированным гемоглобином, в нем молекулы глюкозы конденсируются с аминокислотой лизином **β-цепи** гемоглобина **A**. Этот неферментативный процесс происходит в течение всей жизни эритроцита, т.е. около 120 дней. В норме содержание **гликозилированного** гемоглобина составляет 4-6% от общего гемоглобина. При сахарном диабете его количество увеличивается в 2-3 раза. **Гликозилированный** гемоглобин суммарно отражает уровень гликемии за последние 3-4 мес. и служит показателем состояния углеводного обмена и критерием компенсации сахарного диабета. Гликозилированный гемоглобин очень прочно связывает кислород и трудно отдает его тканям, увеличение содержания в крови **HbA_{1c}** способствует гипоксии тканей и развитию **ангиопатий** в связи с гипоксией **базальных** мембран сосудов.

Гликозилированию (т.е. неферментативному соединению с глюкозой) подвергаются и другие белки (мембраны эритроцитов, сыворотки крови, стенок сосудов, собственный инсулин и др.). Такие белки теряют свои физиологические свойства, становятся **аутоантигенами**, способствуют развитию **аутоиммунных** реакций. Гликозилирование белков способствует развитию ангиопатий и **нейропатий** при сахарном диабете.

Нарушения жирового обмена

Дефицит инсулина и угнетение **пентозного** цикла метаболизма глюкозы нарушают синтез жира и способствуют **липолизу**, в результате увеличивается количество жирных кислот и глицерина. Большое количество жирных кислот поступает в печень, где они превращаются в нейтральные жиры и вызывают **жировую инфильтрацию печени**.

Избыток жирных кислот приводит также к образованию большого количества кетоновых тел, которые не успевают сгорать в цикле **Кребса**, развиваются **кетонемия, кетонурия**. В процессе удаления из организма кетоновых тел участвуют легкие, появляется **запах ацетона** изо рта.

Кетонурия (выделение с мочой кетоновых тел: **β-оксимасляной** и **ацетоуксусной** кислот) усугубляет **гипонатриسمию** и **гипокалиемию**, так как **β-оксимасляная** и ацетоуксусная кислоты связываются с ионами натрия и **калия**.

Избыток свободных жирных кислот через повышенное образование **ацетил-КоА** способствует повышенному образованию холестерина.

Клиническая картина

Клиническая картина явного (манифестного) сахарного диабета очень характерна.

Основными жалобами больных являются:

- выраженная общая и мышечная слабость (в связи с дефицитом образования энергии, гликогена и белка в мышцах);
- жажда (в периоде декомпенсации сахарного диабета больные могут выпивать 3-5 л и больше жидкости в сутки, нередко они употребляют много воды ночью; чем выше гипергликемия, тем больше выражена жажда);
- сухость во рту (в связи с обезвоживанием и снижением функции слюнных желез);
- частое и обильное мочеиспускание как днем, так и ночью (у детей может появиться ночное недержание **мочи**);
- похудание (характерно для больных ИЗСД и мало выражено или даже отсутствует при ИНСД, который, как правило, сопровождается ожирением);
- повышение аппетита (однако при выраженной декомпенсации заболевания, особенно при **кетацидозе**, аппетит резко снижен);
- зуд кожи (особенно в области гениталий у женщин).

Кроме того, больные предъявляют ряд жалоб, обусловленных поражением внутренних органов, нервной и сосудистой систем, что отражено далее в соответствующих разделах.

Указанные выше жалобы появляются обычно постепенно, однако при ИЗСД симптоматика заболевания может появиться достаточно быстро. Нередко у молодых людей и детей диагноз ИЗСД впервые выставляется при развитии коматозного состояния.

ИНСД довольно часто диагностируется случайно путем определения по какому-либо поводу гликемии или при исследовании мочи на глюкозу (например, при профилактическом осмотре).

Кожа и мышечная система

В периоде декомпенсации характерны сухость кожи, снижение ее **тургора** и эластичности. Больные часто имеют гнойничковые поражения кожи, рецидивирующий фурункулез, гидроаденит. Очень характерны грибковые поражения кожи, наиболее часто — эпидермофития стоп.

Вследствие **гиперлипидемии** развивается **ксантоматоз** кожи. **Ксантомы** представляют собой папулы и узелки желтоватого цвета, наполненные **липидами**, и располагаются в области ягодиц, голеней, коленных и локтевых суставов, предплечий. В области век нередко обнаруживаются ксантелазмы — желтые липидные пятна. На коже голеней часто бывают красновато-коричневые папулы,

которые затем трансформируются в пигментные **атрофические** пятна.

У больных с тяжелыми формами диабета, особенно с склонностью к **кетоацидозу**, развивается **рубееоз** — расширение кожных капилляров и **артериол** и гиперемия кожи (диабетический румянец) в области скуловых **костей**, щек.

У 0.1-0.3% больных наблюдается **липоидный** некробиоз кожи. Он локализуется преимущественно на голенях (одной или обеих). Вначале появляются плотные красновато-коричневые или желтоватые узелки или пятна, окруженные **эритематозной** каймой из расширенных капилляров. Затем кожа над этими участками постепенно атрофируется, становится гладкой, блестящей, с выраженной **лихенизацией** (напоминает пергамент). Иногда пораженные участки изъязвляются, очень медленно заживают, оставляя после себя пигментированные зоны. Относительно редко на коже конечностей появляются пузырьки, заживающие без рубцов через 2-5 недель.

Часто наблюдаются изменения ногтей, они становятся ломкими, тусклыми, появляется их **исчерченность**, желтоватая окраска.

У некоторых больных на туловище и конечностях возникает кольцевидная гранулема Дарье в виде отечных **эритематозных** пятен, сливающихся в кольца с приподнятым краем. Эта кольцевидная гранулема исчезает через 2-3 **недели**, но часто рецидивирует.

Иногда у больных ИЗСД наблюдается **витилиго**, что подтверждает аутоиммунный характер заболевания.

Достаточно редкой формой является **липоатрофический** диабет **Лоуренса**, характеризующийся распространенной атрофией подкожно-жировой клетчатки, **инсулинорезистентностью**, **гепатомегалией**, артериальной **гипертензией**, значительной **гиперлипидемией**, отсутствием **кетоацидоза**, иногда гипертрихозом.

Для ИЗСД характерно значительное похудание, выраженная атрофия **мышц**, снижение мышечной силы.

Система органов пищеварения

Наиболее характерны следующие изменения:

- прогрессирующий кариес;
- парадонтоз, **расшатывание** и выпадение зубов; нередко парадонтоз является признаком нарушенной толерантности к углеводам («скрытого **диабета**»);
- альвеолярная пиорея, гингивит, стоматит (часто бывают язвенные, **афтозные** поражения слизистой оболочки рта);
- хронический гастрит, дуоденит с постепенным развитием **атрофических изменений**, снижением секреторной функции желудка, что обусловлено дефицитом инсулина — **стимулятора** желудочной секреции, нарушением выделения **гастроинтестинальных** гормонов и функции вегетативной нервной системы;

- снижение моторной функции желудка; в наиболее тяжелых случаях — **гастропарез**;
- в редких случаях — язвенная болезнь желудка и **12-перстной кишки**;
- нарушение функции кишечника: диарея, **стеаторея** (в связи со снижением **внешнесекреторной** функции поджелудочной железы); в некоторых случаях отмечается развитие хронического **атрофического** энтерита с нарушением пристеночного и внутриполостного пищеварения и развитием синдрома **мальабсорбции**;
- жировой **гепатоз** (диабетическая **гепатопатия**) развивается у 80% больных с сахарным диабетом. Характерными проявлениями жирового **гепатоза** являются: увеличение печени и небольшая ее болезненность, нарушение функциональных проб печени; нарушение **секреторно-эксекреторной** функции печени по данным радиоизотопной **гепатографии**; при УЗИ печени определяется ее увеличение и акустическая неоднородность;
- хронический холецистит, склонность к образованию камней в желчном **пузыре**;
- часто наблюдаются **дискинезии** желчного пузыря, обычно гипотонического типа;

В детском возрасте возможно развитие *синдрома Мориака*, который включает тяжелое поражение печени в виде цирроза, задержку роста, физического и полового развития;

Сердечно-сосудистая система

Сахарный диабет способствует избыточному синтезу **атерогенных липопротеинов** и более раннему развитию атеросклероза и **ишемической** болезни сердца (ИБС), которая встречается при сахарном диабете в 2-3 раза чаще, чем в популяции.

ИБС у больных сахарным диабетом развивается раньше, протекает тяжелее и чаще дает осложнения. Наиболее характерно развитие ИБС у больных ИНСД.

Особенности течения **инфаркта** миокарда

Инфаркт миокарда является причиной смерти у 38-50% больных сахарным диабетом и имеет следующие клинические особенности:

- тромбоз коронарных артерий наблюдается вдвое чаще, чем в отсутствие сахарного диабета;
- у 23-40% больных наблюдается безболевого начало инфаркта миокарда; это связано с нарушением вегетативной иннервации сердца (синдром **«кардиальной гипестезии»** В. М. **Прихожана**);
- течение инфаркта миокарда более тяжелое, так как он чаще осложняется **кардиогенным** шоком, тромбоэмболией легочной артерии, аневризмой левого желудочка, разрывом сердца;

- инфаркт миокарда чаще бывает **трансмуральным** и повторным;
- постинфарктный период протекает более длительно и тяжело, чем у лиц без сахарного диабета, постинфарктный кардиосклероз чаще приводит к развитию сердечной недостаточности;
- смертность от инфаркта миокарда в первый месяц составляет 41% против 20% при отсутствии диабета (Rytter, 1985), а через 5-6 лет — 43-65% и 25% соответственно (Ulvenstam, 1985);
- многолетняя (15-20-летняя) выживаемость после **аорто-коронарного** шунтирования ниже у больных сахарным диабетом по сравнению с лицами, не имеющими сахарного диабета.

Особенности течения стенокардии

Клинически манифестная стенокардия у больных сахарным диабетом протекает так же, как и в отсутствие его.

Характерной для сахарного диабета является **большая** частота бессимптомной ишемии миокарда (у 36% больных сахарным диабетом против 16% больных без диабета) (Chiarello, 1985). Наиболее приемлемым методом выявления бессимптомной ишемии миокарда является 24-часовое **ЭКГ-мониторирование**.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия наблюдается у 54.3% больных (Строев Ю. И., 1986). Как правило, это вторичная (симптоматическая) гипертензия, обусловленная **нефроангиопатией**, хроническим пиелонефритом, атеросклерозом почечных артерий, хронической ишемией мозга вследствие **атеросклероза** церебральных артерий.

Метаболический синдром X

Метаболический синдром X — это широко распространенная ассоциация ожирения, нарушенной толерантности к углеводам (вплоть до развития ИНСД), **гиперлипидемии** и артериальной **гипертензии**. Практически все составные части этого синдрома являются факторами риска развития серьезных сосудистых поражений и тяжелых форм ИБС. Вот почему многие называют этот метаболический синдром «смертельным квартетом». В англо-американской литературе его называют синдромом X.

Согласно И. В. Мадянову (1997), Natrass (1996), Reaven (1998), Zimmet (1989), Gwilt (1987) метаболический синдром X включает ряд признаков (табл. 40).

Важнейшей патогенетической основой развития метаболического синдрома считается состояние гиперинсулинемии и **инсулинорезистентности**. Эта точка зрения сформировалась **потому**, что прослеживалась корреляция между **гиперинсулинемией** и **атерогенными** типами **гиперлипидемий**. **Гиперурикемия** включена в этот синдром в связи с **диабетогенными**, **гипертензивными** и **кофеиноподобными** эффектами мочевой кислоты. Однако **прове-**

Табл. 40. Синдром Х при сахарном диабете

Ожирение (преимущественно абдоминальный тип)
 Нарушение толерантности к углеводам вплоть до ИНСД
 Нарушение **инсулин-опосредованной** утилизации глюкозы
 (**инсулинорезистентность**)
Повышение уровня ЛПОНП
 Снижение концентрации холестерина ЛПВП
Гиперинсулинемия
 Артериальная **гипертензия**
Гиперурикемия

денные **Capron** (1989) и **Jarrett** (1988) тщательные эпидемиологические исследования не подтвердили мнение о том, что **гиперинсулинемия** играет ведущую роль в развитии **макроангиопатий** и общего атеросклероза. Исследования **Fontbonne** (1989), **Uusitupa** (1993), **Welin** (1992) и другие не подтверждают связи между концентрацией инсулина в плазме (**гиперинсулинемией**), артериальной **гипертензией**, развитием **сердечно-сосудистых** заболеваний при ИНСД. Следует отметить, что в работах, в которых утверждалась роль **гиперинсулинемии** как причины артериальной **гипертензии** поражения **сосудов** при ИНСД, использовался радиологический метод определения инсулина в крови, и высокие уровни **инсулинемии** создавались не только за счет инсулина, но и **проинсулина**.

Nagi (1990) подчеркивает, что **иммунорадиометрическое** определение инсулина и продуктов распада **проинсулина** показывает, что при ИНСД именно уровень последних, а не самого инсулина, коррелирует с маркерами риска **сердечно-сосудистых** осложнений — ингибитором активатора тканевого **плазминогена**, холестерином, **триглицеридами**, уровнем АД.

Таким образом, взаимосвязи между составными компонентами метаболического синдрома требуют **дальнейших** уточнений. Но независимо от результатов будущих исследований следует учитывать, что метаболический синдром Х является фактором риска **ИБС** и сосудистых осложнений.

Диабетическая кардиопатия

Диабетическая кардиопатия («диабетическое сердце») — это **дисметаболическая миокардиодистрофия** у больных сахарным диабетом в возрасте до 40 лет без отчетливых признаков коронарного атеросклероза. В развитии диабетической **кардиопатии** имеют значение нарушения образования энергии, синтеза белка, обмена электролитов, микроэлементов в миокарде, а также нарушения в нем тканевого дыхания.

Основными **клиническими** проявлениями диабетической **кардиопатии** являются:

- небольшая одышка при физической нагрузке, иногда сердцебиение и перебои в области сердца;
- изменения ЭКГ: сглаженность и деформация зубцов **P**, **R**, **T**; уменьшение **амплитуды** комплекса **QRS**; уменьшение продолжительности интервалов **PQ** и **Q-T**; после физической нагрузки, а иногда и в покое наблюдается смещение интервала **ST** книзу от изолинии;
- разнообразные нарушения сердечного ритма и проводимости (синусовая тахикардия, **брадикардия**, возможно появление **предсердного** ритма, **экстрасистолии**, замедления **атриовентрикулярной** и **внутрижелудочковой** проводимости);
- **гиподинамический синдром**, проявляющийся в уменьшении ударного объема крови и повышении конечного **диастолического** давления в левом желудочке;
- снижение толерантности к физическим нагрузкам;
- снижение **способности** миокарда к **диастолическому** расслаблению по данным **эхокардиографии** (наиболее ранний признак диабетической **кардиопатии**) с последующей **дилатацией** левого желудочка и уменьшением амплитуды сердечных сокращений.

Система органов дыхания

Больные сахарным диабетом предрасположены к туберкулезу легких и болеют им чаще, чем лица, не страдающие сахарным диабетом. При плохой компенсации диабета туберкулез легких протекает тяжело, с частыми обострениями, массивным поражением легких, развитием каверн.

Для сахарного диабета характерна высокая частота развития **микроангиопатий** легких, что создает предпосылки для частых пневмоний. Присоединение пневмонии вызывает декомпенсацию **сахарного** диабета. По данным Б. П. Камышевой у **5.8%** больных развивается хроническая пневмония. Без обострения протекают вяло, **малозаметно**, с невысокой температурой тела, малой выраженностью воспалительных изменений крови.

Обычно как острая, так и обострение хронической пневмонии протекают на фоне снижения защитных иммунных реакций, **воспалительные** инфильтраты рассасываются медленно, требуют продолжительного **лечения**.

Больные сахарным диабетом также часто болеют острым бронхитом и предрасположены к развитию хронического бронхита.

Система мочевыделения

Больные сахарным диабетом в 4 раза чаще, чем в популяции, болеют **инфекционно-воспалительными** заболеваниями **мочевыводящих** путей (циститами, пиелонефритами). Обычно это относится к женщинам старше 50 лет и мужчинам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Этому способствуют также

автономные **нейропатии** и **нейропатия** мочевого пузыря, вызывающие нарушения тонуса **мочевыводящих** путей.

При сахарном диабете могут наблюдаться следующие клинические формы **инфекционно-воспалительного** поражения мочевыводящих путей:

- бессимптомная мочевого инфекция (составляет 90% всех инфекций мочевой системы); выявляется исключительно бактериологическими методами. Основные критерии — **бактериурия** более 100,000 микробных тел в 1 мл мочи и **лейкоцитурия**, превышающая 10,000 в 1 мм³ (Rostu, 1995). При отсутствии **лейкоцитурии** диагноз устанавливается на основании посева двух последовательных образцов мочи; отсутствие роста микроорганизмов в посевах мочи при высокой лейкоцитурии требует повторного, более тщательного исследования мочи;
- латентно протекающий пиелонефрит;
- острый пиелонефрит, который может осложниться папиллярным некрозом; характерны высокая температура тела, сильные боли в пояснице, озноб, гематурия, острая почечная недостаточность, бактериальный шок, обнаружение в моче обрывков почечной ткани;
- острое нагноение почки (карбункул, абсцесс, **апостематоз**), проявляющееся высокой температурой тела с ознобами, болями в поясничной области, значительной пиурией;
- тяжелый геморрагический и даже некротически-геморрагический цистит.

Инфекция мочевыводящих путей часто приводит к декомпенсации сахарного диабета, развитию **кетацидоза** и даже **гиперкетонемической** комы.

При всякой беспричинной декомпенсации сахарного диабета, а также при появлении лихорадки «неясного **генеза**» следует исключить воспаление мочевыводящих путей, а у мужчин, кроме того, простатит.

Rostu (1995) приводит следующие показания к микроскопическому исследованию, посеву мочи и определению чувствительности к антибиотикам у больных сахарным диабетом:

- систематически один-два раза в год;
- неожиданное ухудшение **гликемического** контроля;
- наличие **кетонурии**;
- появление или усиление микроальбуминурии;
- наличие минимальных признаков инфекции;
- часто у женщин, больных сахарным диабетом, в возрасте **старше** 50 лет.

Диабетическая **нефропатия** изложена далее.

Диабетические ангиопатии

Диабетическая **ангиопатия** — генерализованное поражение **сосудов** при сахарном диабете, распространяющееся как на мелкие сосуды (**микроангиопатия**), так и на артерии крупного и среднего калибра (**макроангиопатия**). Это поздние осложнения сахарного **диабета**, развивающиеся через несколько лет (в среднем **10-15**) после манифестации заболевания.

Диабетическая макроангиопатия — поражение артерий крупного и среднего калибра у больных сахарным диабетом в виде атеросклероза и реже — **кальцифицирующего склероза Менкеберга** или диффузного фиброза интимы.

Диабетическая микроангиопатия — специфическое для сахарного диабета распространенное поражение мелких сосудов (капилляров, **прекапилляров, артериол, венул**). Она характеризуется следующими гистологическими особенностями:

- утолщением **базальной** мембраны капилляров, что связано с избыточным синтезом коллагена IV типа, **протеогликанов, фибронектина** и **ламинина** (Stemberg, 1985);
- пролиферацией эндотелия;
- отложением в стенку сосуда **PAS-положительных** веществ (**гликогена, гликопротеинов, гликозаминогликанов**);
- **гялинозом** стенок артериол с последующим их **запустеванием**;
- микротромбами в **микроциркуляторном** русле в связи с повышенной агрегацией тромбоцитов;
- развитием микроаневризм.

Поражение базальной мембраны является важнейшим **патоморфологическим** проявлением диабетической **микроангиопатии**. В состав базальной мембраны входят белки коллагена IV и V типов, **протеогликаны: гепарансульфат, дерматансульфат, хондроитинсульфат; ламинин; энтактин; фибронектин**.

Коллаген IV типа является основным структурным компонентом базальной мембраны, он обуславливает ее стабильность и селективную проницаемость. Ламинин прилежит к эндотелию, имеет отрицательный заряд (за счет **сиаловых** кислот), обуславливающий проницаемость базальной мембраны. Ламинин обеспечивает также адгезивную функцию **эндотелиальных** клеток и участвует в образовании **подочитов** базальной мембраны. **Фибронектин** располагается в базальной мембране в том же слое, что и ламинин, имеет отрицательный заряд, что обуславливает селективную проницаемость.

Энтактин участвует в процессах адгезии **клеток**. Протеогликаны, большая часть которых представлена **гепарансульфатом**, обуславливают барьерную функцию базальной мембраны и задерживают фильтрацию плазменных белков.

При сахарном диабете нарушается функциональное состояние названных компонентов базальной мембраны, что резко **увеличи-**

вает ее проницаемость. Именно этот факт является важнейшим патофизиологическим проявлением диабетической **микроангиопатии**.

Диабетические **ангиопатии классифицируются** в зависимости от локализации и клинических проявлений.

Классификация ангиопатии при сахарном диабете

(А. С. Ефимов, 1989; М. И. Балаболкин, 1994)

1. **Макроангиопатия:**

- 1.1. Атеросклероз аорты и коронарных артерий (ИБС, инфаркт миокарда).
- 1.2. Атеросклероз церебральных артерий (острое нарушение мозгового кровообращения, **атеросклеротическая энцефалопатия**).
- 1.3. Атеросклероз периферических артерий, в том числе нижних конечностей.

2. **Микроангиопатия:**

- 2.1. Ретинопатия.
- 2.2. **Нефропатия.**
- 2.3. Микроангиопатия нижних конечностей.

3. Универсальная **ангиопатия** — сочетание макро- и **микроангиопатии**.

Диабетическая макроангиопатия

Основным морфологическим проявлением диабетической **макроангиопатии** является атеросклероз артерий крупного и среднего калибра. Механизмы его развития аналогичны таковым у лиц, не имеющих сахарного диабета (см. гл. «Атеросклероз»). Особенно следует считать **гликозилирование** (неферментативное соединение с глюкозой) **липопротеинов** низкой плотности. Они не распознаются соответствующими нормальными рецепторами и период их полужизни в плазме крови возрастает.

В результате создаются более благоприятные условия для их проникновения в стенку сосуда. Наряду с этим происходит гликозилирование липопротеинов высокой плотности, что приводит к уменьшению транспорта холестерина из пораженных участков артерии. Большое значение имеет также активация **перекисного окисления липидов**, что ведет к модифицированию ЛПНП, изменению их структуры и физико-химических свойств. Такие ЛПНП захватываются макрофагами и другими **иммунокомпетентными** клетками как «чужеродные», что включает аутоиммунные механизмы поражения артерий. Кроме того, сами продукты перекисного окисления липидов оказывают повреждающее влияние на артериальную стенку и активируют агрегацию тромбоцитов, способствуя **тромбообразованию**.

Клиническая симптоматика **атеросклероза** аорты, коронарных и церебральных артерий та же, что у больных, не имеющих сахарного диабета. Особенности ИБС при сахарном диабете изложены выше. Частота сосудистых поражений мозга у больных сахарным диабетом в 2 раза выше, чем в общей популяции.

Клиническая картина

Симптомы диабетической **макроангиопатии** нижних конечностей:

- зябкость ног, слабость в ногах при ходьбе, длительном стоянии;
- синдром перемежающейся хромоты — боли в области икроножных мышц, появляющиеся или усиливающиеся при ходьбе и уменьшающиеся в покое, что заставляет больного прерывать ходьбу и останавливаться;
- по мере **прогрессирования** поражения артерий боли становятся постоянными;
- трофические изменения и сухость кожи голеней и стоп, похолодание стоп; темные сухие ногти, часто пораженные грибковой инфекцией, болезненные глубокие трещины кожи на пятках;
- **мраморность** кожи стоп и голеней;
- атрофия мышц голеней;
- выпадение волос на голенях;
- цианоз пальцев;
- ослабление или отсутствие пульса на **a. tibialis post.** и **a. dorsalis pedis**;
- крайняя степень нарушения кровообращения в стопах — развитие гангрены, обычно локализуемой в области пальцев. Вначале появляется темное пятно, а далее развивается сухой некроз кожи. Гангрена может вызвать самоампутацию пальца. Нередко образуются пузырьки с серозным или геморрагическим содержимым, изъязвление кожи с распространением язвенно-некротического процесса и последующим осложнением бактериальной инфекцией (влажная гангрена), что является показанием к ампутации. Гангрена может вовлекать также тыльную и пяточную области стопы.

Особенности атеросклеротического поражения артерий ног при сахарном диабете (Verhaeghe, 1996)

- место основного повреждения обычно располагается более **дис-тально**, чем у больных, не имеющих сахарного диабета;
- поражение более диффузное, более тяжелое и манифестирует в более молодом возрасте, чем при отсутствии диабета;

- гангрена на диабетической стопе характеризуется частым инфицированием, плохой демаркацией, «пятнистым» распространением;
- изредка у больных сахарным диабетом определяется пульс на артериях стопы даже при критической **ишемии**, так как она может быть обусловлена преимущественно выраженным нарушением микроциркуляции (т.е. обычно имеется сочетание макро- и **микроангиопатии** стопы);
- гангрена может манифестировать без предшествующей перемежающейся хромоты.

Инструментальная диагностика диабетический **макроангиопатии** ног изложена в разделе «Диабетическая стопа».

Периферическая **макроангиопатия** нижних конечностей часто является причиной смерти больных сахарным диабетом, так как ее финалом являются гангрена и сепсис. Частота поражения периферических артерий у больных сахарным диабетом в 5 раз выше, чем в общей популяции (Nattrass, 1996).

При длительном течении сахарного диабета часто развивается **кальцифицирующий** склероз **Менкеберга** и диффузный фиброз. Эти поражения чаще развиваются в сосудах таза и нижних конечностей.

Диабетическая микроангиопатия

Микроангиопатия играет ведущую роль в нарушении функции всех органов и систем, особенно почек и глаз, при сахарном диабете. Диабетические микроангиопатии при тщательном обследовании выявляются у **45-90%** больных, причем чаще и раньше при ИЗСД по сравнению с ИНСД.

Основные патогенетические факторы

1. Генетическая предрасположенность.

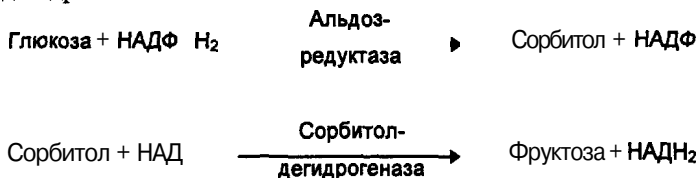
Не исключается существование генетической предрасположенности к развитию диабетической микроангиопатии в виде передачи дефекта **базальной** мембраны сосудов. Возможно, что существует генетическая гетерогенность микроангиопатии у больных ИЗСД и ИНСД. Не исключено, что за наследование сахарного диабета и микроангиопатии ответственны разные гены. Имеются наблюдения, что у ближайших родственников больных сахарным диабетом микрососудистые поражения в **биоптатах** кожи определяются еще без **нарушений** показателей углеводного обмена.

2. Наличие гипергликемии.

Гипергликемия способствует повышению проницаемости сосудистой стенки и выходу белков плазмы в **экстравазальное** пространство. Накопление белков приводит к нарушению состояния **мезангиального матрикса** в сосудах, что способствует их дальнейшей окклюзии.

3. Активация **инсулиннезависимого сорбитолового** шунта **метаболизма глюкозы**.

Гипергликемия приводит к увеличению обмена глюкозы по **сорбитоловому** пути с образованием большого количества **сорбитола**. Процесс превращения глюкозы во фруктозу через **сорбитол** активируется двумя ферментами — **альдозредуктазой** и **сорбитолдегидрогеназой**.



У больных сахарным диабетом возрастает активность **альдозредуктазы** и снижается — **сорбитолдегидрогеназы**, в результате большое количество сорбитола накапливается в хрусталике, нервных волокнах, сосудах, что оказывает на них повреждающее влияние. Механизм повреждающего действия избытка сорбитола заключается в следующем:

избыток сорбитола → **сорбитоловая гиперосмолярность** стенок сосуда → накопление воды и ионов натрия с одновременной потерей ионов калия → отек сосудистой стенки и ее повреждение → гипоксия тканей.

4. **Гликозилирование белков**.

Гипергликемия способствует развитию гликозилирования белков (присоединение глюкозы к аминокислоте лизину), в том числе гемоглобина. Продукты реакции **гликозилирования** белков необратимо связываются с белками сосудистой стенки (в том числе коллагеном и др.), что изменяет их свойства и повышает проницаемость сосудов. Продукты гликозилирования белков взаимодействуют с рецепторами гладких мышц сосудистой стенки и фибробластов и приводят к пролиферации **гладкомышечных** и **мезангиальных клеток**, увеличению **матрикса**.

Гликозилирование гемоглобина способствует развитию гипоксии тканей, в том числе сосудистой стенки, что способствует ее повреждению.

5. **Аутоиммунные реакции в сосудистой стенке**.

Гликозилированные белки (коллаген, альбумин и др.) в связи с изменением своей структуры становятся **аутоантигенами**, вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки накапливаются в ней и взаимодействуют с **иммунокомпетентными** клетками, что вызывает развитие аутоиммунных реакций. Взаимодействие **аутоантигенов** с рецепторами макрофагов приводит к синтезу **цитокинов** (фактора некроза опухоли, **интерлейкина-1**) и способствует пролиферации клеток эндотелия и матрикса сосудистой стенки. Развиваются также и аутоиммунные реакции на **липопротеины**

очень **низкой** плотности, измененные под влиянием активизации **перекисного** окисления липидов. Образуются иммунные комплексы (**прев-ЛП+инсулин+антитела**), проникающие в интиму путем **эндоцитоза** (А. С. Ефимов, 1989) и повреждающие ее.

6. *Активизация перекисного окисления липидов.*

При сахарном диабете активируется **перекисное** окисление липидов, при этом образуются высокотоксичные гидроперекиси и свободные радикалы, которые повреждают сосудистую стенку, мембрану эритроцитов, модифицируют атерогенные липопротеины, придавая им **аутоантигенные** свойства, а также способствуют повышению агрегации тромбоцитов.

7. *Дисфункция эндотелия и повышение агрегации тромбоцитов.* В норме эндотелий обладает **тромборезистентностью**, а также способностью восстанавливать поврежденную сосудистую стенку. **Тромборезистентность** эндотелия обусловлена секрецией **простациклина PGI₂** (**простаглицлина**), который угнетает агрегацию тромбоцитов и оказывает сосудорасширяющее действие; регуляцией **фибринолитической** системы (синтез тканевого активатора плазминогена и его ингибитора); продукцией **антитромбина III** (наряду с печенью); участием в регуляции **протеин С-протеин-S-тромбомодулиновой** системы (с ингибированием тромбина). Эндотелий вырабатывает также **эндотелиальный вазодилатирующий фактор** — азота оксид (NO), который обладает также и **антиагрегантным** действием. Наряду с этим в эндотелии синтезируется мощный **сосудосуживающий** и **проагрегантный** фактор — **эндотелин**.

При сахарном диабете под влиянием гипергликемии, свободных радикалов, гидроперекисей эндотелий повреждается и приобретает **тромбогенные** свойства. Нарушается продукция **простаглицлина**, активатора **гогазминогена**, азота оксида. Одновременно увеличивается продукция **тромбоксана** и **эндотелина**, которые повышают агрегацию тромбоцитов и вызывают **вазоспастические** реакции. Тромбоциты больных сахарным диабетом выделяют также в большом количестве **тромбоцитарный фактор** роста, способствующий развитию **микроангиопатий** (Guillausseau, 1983).

Вследствие вышеуказанной дисфункции эндотелия и повышенной агрегации тромбоцитов усугубляются сосудистые поражения и развивается **микротромбирование** в системе микроциркуляции.

8. *Активация **глюкуронового** пути метаболизма глюкозы.*

При сахарном диабете в связи с ограничением синтеза гликогена активируется **глюкуроновый** путь метаболизма глюкозы. Это приводит к усиленному образованию **гликозаминов** с измененной структурой, которые откладываются в стенку сосуда.

9. *Снижение активности **пентозного** цикла метаболизма глюкозы.* Уменьшение интенсивности **пентозного** цикла метаболизма глюкозы приводит к снижению синтеза **рибозо-5-фосфата**, наруше-

нию синтеза белка и способствует развитию дистрофических **изменений** в стенке сосуда.

10. *Гиперпродукция **контринсулярных** гормонов.*

В патогенезе диабетических **микроангиопатий** принимают участие и гормоны, обладающие **контринсулярным** действием. Обычно наблюдается повышение содержания в крови **глюкокортикоидов, катехоламинов, соматотропина, глюкагона, соматостатина**, что способствует усугублению метаболических нарушений, дистрофических изменений в стенке сосуда, отложению в ней **гликоз-аминогликанов**, повышению агрегации тромбоцитов, дальнейшей активации **перекисного** окисления **липидов**.

11. *Повышение активности системы **ренин-ангиотензин-альдостерон**.*

У больных сахарным диабетом установлено повышение активности системы **ренин-ангиотензин-альдостерон**, особенно при тяжелой форме заболевания и развитии **ангиопатий** (А. Е. Ефимов, 1989).

Стойкое повышение активности этой системы усиливает спазм сосудов, вызывает отек сосудистой стенки и способствует **прогрессированию** ангиопатий. Активация системы **ренин-ангиотензин II-альдостерон** обусловлена **полиурией**, потерей натрия, уменьшением объема циркулирующей крови и количества внеклеточной жидкости. Параллельно активируются **кининовая** и **протеолитическая** системы, что усугубляет проницаемость сосудов и способствует **прогрессированию** ангиопатий.

Диабетическая нефроангиопатия (нефропатия)

Диабетическая **нефропатия** является ведущей причиной высокой **инвалидизации** и смертности больных сахарным диабетом. Частота развития ее колеблется от 40 до **50%** у больных ИЗСД и от 15 до 30% у больных ИНСД (М. Б. Анциферов и **соавт.**, 1995). По данным мировой статистики только 50% больных с диабетической **нефропатией** доживают до 50 лет. Остальные погибают преимущественно от терминальной почечной недостаточности в возрасте 20–45 лет.

Морфологической основой диабетической **нефропатии** является **нефроангиосклероз** почечных клубочков. Он бывает двух видов — узелковый и диффузный.

Чаше наблюдается диффузный **гломерулосклероз** с достаточно равномерным утолщением **базальной** мембраны клубочков всей почки, изменения прогрессируют медленно и довольно поздно приводят к развитию **ХПН**.

Узелковый гломерулосклероз описан **Киммельстилом** и **Уилсоном**. Он развивается достаточно рано после появления симптомов диабета и прогрессирует быстро. Эта форма нефропатии характеризуется развитием **гломерулокапиллярных** микроаневризм по периферии или в центре клубочков. В последующем эти микро-

аневризмы трансформируются в гиалиновые узелки, происходит **запустевание** сосудов, **обтурация** их просвета. Узелковый гломерулосклероз специфичен для сахарного диабета.

Как при **диффузном**, так и при узелковом **гломерулосклерозе** наряду с поражением **клубочковых** капилляров, утолщением их **базальной** мембраны наблюдается поражение **артериол**, утолщение их интимы, обусловленное накоплением **мукополисахаридов**.

Основные факторы патогенеза и прогрессирования

А. Метаболические нарушения

1. Нарушения углеводного обмена

- гипергликемия оказывает **повреждающее** действие (**глюкозотоксичность**) на капилляры почек и эндотелий;
- гипергликемия нарушает экспрессию генов, ответственных за синтез **протеогликанов** в сосудах клубочков;
- **гликозилирование** белков **мезангия** и базальной мембраны капилляров нарушает синтез их основных компонентов, а также вызывает утолщение базальной мембраны, нарушение ее структуры;
- накопление **сорбитола** в капиллярах клубочков и других сосудах почек вызывает нарушение структуры базальной мембраны.

И. Нарушения липидного обмена:

- **гиперлипидемия** оказывает повреждающее действие на эндотелий капилляров клубочков;
- отложение **липидов** в **мезангии** приводит к избыточному образованию **экстрацеллюлярного матрикса** и **гломерулосклерозу**;
- **липиды** связываются с **гликозаминогликанами** базальной мембраны и нарушают ее функцию.

В. Гемодинамические нарушения:

- развивается **внутриклубочковая гипертензия** в связи с расширением приносящей и сужением выносящей **артериолы**, а также в связи с развитием системной артериальной **гипертензии**; внутриклубочковая гипертензия способствует потере отрицательного заряда базальной мембраны и повышает ее проницаемость;
- увеличивается (на начальной стадии заболевания) скорость **клубочковой** фильтрации, снижается функциональный почечный резерв, однако по мере прогрессирования **нефропатии** и системной артериальной гипертензии **клубочковая** фильтрация снижается.

С. Дисфункция эндотелия и нарушения гемостаза:

- **снижается** продукция **эндотелием** антитромбина III, азота оксида, **простациклина** и повышается — **тромбоксана** и **эндотелина**, что вызывает **спазмирование** сосудов почек и резко повышает агрегацию тромбоцитов;
- снижается **фибринолитическая** активность, что способствует **микротромбированию** в **микроциркуляторном** русле.

D. Иммунологические **нарушения**:

- в **базальной** мембране канальцев, капилляров клубочков, в капсуле клубочков выявляются альбумин, **IgG**, **IgM**, **C₃-компонент** комплемента, антитела к поврежденным компонентам **базальной** мембраны (антигенам), иммунные комплексы. Иммунологические нарушения вызывают дальнейшее повреждение капилляров клубочков.

E. Нарушение **структуры** базальной мембраны **капилляров клубочков**:

- в базальной мембране снижается содержание **протеогликана**, **гепарансульфата**, что приводит к утрате **зарядоселективных** свойств и повышенной проницаемости базальной мембраны для белка;
- установлена генетическая предрасположенность к нарушению синтеза гепарансульфата при диабетической **нефропатии**;
- наблюдается гиперпродукция эндотелием факторов роста, что приводит к избыточному синтезу **коллагена**, **гликопротеинов** и утолщению базальной мембраны капилляров.

Клинические и лабораторные проявления

1. *Субъективные проявления* диабетической нефропатии в начальных стадиях отсутствуют. Они характерны только для клинически выраженной стадии и характеризуются головными болями, снижением зрения (при наличии артериальной **гипертензии**), жалобами на отечность лица, общую слабость, снижение аппетита, **диспептические** явления (при развитии **XПН**). Коварство этого осложнения сахарного диабета **состоит** в том, что оно развивается постепенно и долгое время остается незамеченным, так как на начальных стадиях не вызывает у больных ощущения дискомфорта (А. В. Воронцов, М. В. **Шестакова**, 1996).
2. Диабетическая **нефропатия** в клинически выраженных стадиях проявляется:
 - нарастающей **протеинурией**;

- артериальной **гипертензией**;
 - **нефротическим** синдромом (примерно у 30% больных);
 - прогрессирующим снижением **клубочковой** фильтрации и развитием клиники хронической почечной недостаточности (см. раздел «Болезни **почек**»).
3. Наиболее ранним признаком развития диабетической нефропатии является **микроальбуминурия**. Микроальбуминурия — это экскреция альбумина с мочой, превышающая нормальные значения, но не достигающая степени **протеинурии**. В норме за сутки с мочой выделяется не более 30 мг альбумина. При развитии протеинурии экскреция альбумина с мочой за сутки превышает 300 мг. Диапазон микроальбуминурии составляет от 30 до 300 **мг/сутки**. Появление у больного сахарным диабетом постоянной микроальбуминурии указывает на то, что в течение ближайших 5-7 лет сформируется клинически выраженная стадия диабетической нефропатии.
- Классификация альбуминурии представлена в табл. 41 (цит.: М. Б. Анциферов и **соавт.**, 1995).

Табл. 41. Классификация альбуминурии

Виды альбуминурии	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина
	При кратковременном сборе мочи	За сутки	
Нормоальбуминурия	< 20 мкг/мин	< 30 мг	Концентрация < 20 мг/л
Микроальбуминурия	20-200 мкг/мин	30-300 мг	20-200 мг/л
Макроальбуминурия	>200 мкг/мин	> 300 мг	> 200 мг/л

Для экспресс-диагностики микроальбуминурии применяют тест-полоски для мочи «**Micral-Test**» («Boehringer Ingelheim», Германия), абсорбирующие таблетки «**Micro-Bumintest**» («Vaueg», Германия) и др. Однако они имеют относительно низкую специфичность. Более точными методами являются радиоиммунный анализ (РИА), **турбодиметрические** и иммунные методы.

Если при однократном анализе мочи неоднократно выявляется альбуминурия более 20 **мг/л**, а в моче, собранной за сутки содержание альбумина более 30 **мг**, и это величина подтверждается в анализах мочи, повторенных через 6 и 12 недель, необходимо **выставлять диагноз** начинающейся **диабетической** нефропатии. Однако следует **учитывать**, что экскреция альбумина с мочой может увеличиваться после **физических** нагрузок, при инфекции **мочевыводящих** путей и застойной сердечной недостаточности. Согласно **Mogensen** (1984), **Jarett** (1984), **Schmith** (1988), **Nelson** (1988), **Mattock** (1992) наличие микроальбуминурии (экскреция альбумина с мочой больше 30 **мг** за сутки) имеет

при ИНСД прогностическое значение, т.к. **ассоциируется** с повышенным риском смерти преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний.

С **прогрессированием** диабетической **нефропатии** **протеинурия** усиливается и становится устойчивой (средняя длительность диабета до возникновения явной **протеинурии** составляет около 17 лет) (**Somers**, 1995). Терминальная стадия почечной недостаточности в среднем развивается через 7 лет после начала протеинурии. Если устойчивая протеинурия не развивается в течение 25-30 лет, то, как считает **Somers**, развитие и **прогрессирование** диабетической нефропатии маловероятно.

4. **Повышение скорости клубочковой фильтрации** (гиперфильтрация) является одним из наиболее ранних последствий влияния гипергликемии на функцию почек при ИЗСД и ИНСД. Гиперфильтрация способствует дальнейшему повреждению почек. Гиперфильтрацией обозначается повышение скорости клубочковой фильтрации более 140 мл/мин $\times$ 1.73 м² (более 150 мл/мин). С увеличением длительности заболевания СКФ прогрессивно снижается пропорционально увеличению протеинурии и выраженности артериальной **гипертензии**. По данным **Mogensen** у больных сахарным диабетом с нормальной СКФ с началом протеинурии **клубочковая** фильтрация снижается со скоростью 11 мл/мин/год.

Уровень **креатинина** в крови начинает повышаться через год после появления протеинурии, когда СКФ снижена на 50-75%. В большинстве случаев СКФ определяют, используя пробу **Рейберга-Тареева**, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина. Наиболее точным методом определения СКФ является радиоизотопное исследование почечной функции с использованием ⁵¹Cr-EDTA.

Наряду с повышением СКФ ранними маркерами **диабетической нефропатии** являются также гиперперфузия почек (повышение почечного кровотока) и **внутриклубочковая гипертензия** (т.е. повышение давления в капиллярах почечных клубочков), которые в клинических условиях изучить пока невозможно.

5. **Артериальная гипертензия** характерна для клинически выраженной диабетической нефропатии. Больные сахарным диабетом с АД > 140/90 мм рт.ст. (определенным после 2 визитов к врачу) нуждаются в гипотензивном лечении. Гипотензивная терапия может отсрочить наступление летального исхода после начала нефропатии на 10 лет. Ингибиторы **АПФ** задерживают развитие нефропатии или предотвращают **нефропатию** даже у больных сахарным диабетом с нормальным артериальным давлением и устойчивой микроальбуминурией.
6. **Радиоизотопная ренография** обнаруживает снижение **секреторно-экскреторной** функции обеих почек, но не является мето-

дом ранней и **специфичной** диагностики диабетической нефропатии. При **УЗИ** почек выявляется диффузный характер поражения и прогрессирующее уменьшение их размеров. УЗИ позволяет также предположить наличие сопутствующего хронического пиелонефрита на основании деформации чашечно-лоханочной системы.

Клинические и лабораторные проявления диабетической нефропатии на поздних стадиях

Поздние стадии диабетической нефропатии характеризуются следующей симптоматикой:

- **протеинурия** постоянная (как правило, при неизменном осадке мочи);
- снижение скорости **клубочковой** фильтрации; с момента появления постоянной **протеинурии** темп снижения СКФ составляет 2 **мл/мин/мес** , что приводит к развитию терминальной ХПН через 5-7 лет после выявления протеинурии;
- нарастание азотемии (прогрессирующее повышение содержания в крови **креатинина** и мочевины);

Табл. 42. Классификация диабетической нефропатии (**Mogensen**)
(Стадии развития диабетической нефропатии)

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. Гиперфункция почек	• увеличение СКФ (> 140 мл/мин) • увеличение ПК • гипертрофия почек • нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Развивается в дебюте сахарного диабета
2. Начальные структурные изменения ткани почек	• утолщение базальных мембран капилляров клубочков • расширение мезангиума • сохраняется высокая СКФ • нормоальбуминурия	2-5 лет от начала диабета
3. Начинаяющаяся нефропатия	• микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) • СКФ высокая или нормальная • нестойкое повышение АД	5-15 лет от начала диабета
4. Выраженная нефропатия (клинически явная стадия)	• протеинурия (более 500 мг/сут) • СКФ нормальная или умеренно сниженная • артериальная гипертензия 	10-25 лет от начала диабета
5. Уремия (ХПН)	• снижение СКФ < 10 мл/мин • артериальная гипертензия • симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала диабета или 5-7 лет от появления протеинурии

Примечания: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ПК — почечный кровоток.

- усугубление и стабилизация артериальной **гипертензии**;
- развитие **нефротического** синдрома (у 30% **больных**), характеризующегося массивной **протеинурией** (более 3.5 г/сут); **гипоальбуминемией**, **гиперхолестеринемией**, отечностью, вплоть до **анасарки**.

Современная классификация стадий развития диабетической нефропатии предложена **Mogensen** и представлена в табл. 42.

Первые 3 стадии диабетической нефропатии не диагностируются при рутинном обследовании, эти стадии являются обратимыми при правильном и своевременном лечении. Появление **протеинурии**, определяемой уже обычными лабораторными методами, указывает на глубокое и необратимое поражение почек. В табл. 43 представлена дифференциальная диагностика диабетической нефропатии и хронического пиелонефрита.

Состояние углеводного обмена при диабетической нефропатии

При клинически выраженных стадиях диабетической нефропатии, особенно при развитии нефротического синдрома и **ХПН**, возможно уменьшение **глюкозурии** (в связи со снижением фильтрационной способности почек для глюкозы и увеличением ее реабсорбции в канальцах); спонтанное снижение уровня гликемии и потребности в инсулине (в связи со снижением активности **инсулиназы** почек и уменьшением разрушения инсулина в почках, уменьшением образования антител к инсулину).

Скрининг

Основная цель скрининга — своевременное выявление факторов риска развития диабетической нефропатии, почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

Somers (1995) называет следующие факторы риска развития диабетической нефропатии:

- семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний;
- семейный анамнез артериальной гипертензии;
- микроальбуминурия;
- значительная длительность диабета (после пубертата);
- артериальная **гипертензия**;
- повышенный уровень **проренина** в **плазме?**;
- снижение уровня аскорбиновой кислоты в **плазме?**;

Анциферовым М. Б. и соавт. предложена следующая программа скрининга и мониторинга (1995):

Табл. 43. Дифференциальный диагноз диабетической **нефропатии** и хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом

Клинические и лабораторные данные	Диабетическая нефропатия	Хронический пиелонефрит
Жалобы	Нет	Боли в пояснице, дисурические расстройства
Анамнез	Развивается исподволь . Длительность сахарного диабета более 5-10 лет	Возможно наличие острого периода , зависимости от длительности диабета нет
Течение диабета	Уменьшаются глюкозурия , гликемия , снижается потребность в инсулине	Ухудшается, особенно в период обострения
Температура тела	В пределах нормы	Субфебрильная температура постоянного или волнообразного типа
Артериальное давление	В начальных стадиях транзиторная гипертензия, затем постоянная , часто злокачественная	Умеренная непостоянная гипертензия
Отеки	Чаше умеренные, нефротического типа	Редко
Симптом Пастернацкого	Отрицательный	Положительный
Лейкоцитоз	Отсутствует	Выражен в период обострения
СОЭ	Увеличена в стадии ХПН	Значительно увеличена, особенно при обострении
Анемия	Выражена при ХПН	Часто
Протеинурия	Вначале транзиторная , затем умеренная	Отсутствует или слабо выраженная
Мочевой осадок	Скудный: единичные лейкоциты, эритроциты, цилиндры в поле зрения	Изменчивый — скудный или обильный, преимущественно лейкоциты, клетки Штернгеймера-Мальбина
Бактериурия	Как правило, не выявляется	Более 100,000 в 1 мл мочи
Клубочковая фильтрация	В начальных стадиях повышение , затем сильно выраженное снижение	Умеренное снижение
Канальцевая реабсорбция воды	Нарушается в терминальных стадиях	Значительно нарушается
Эффективный почечный кровоток	Повышается в начальных стадиях , по мере прогрессирования значительно снижается	Нормальный или слегка снижен
Ренограмма	Симметричное удлинение периода экскреции радиофармпрепарата	Удлинение, асимметрия секторных сегментов, замедление экскреции
Экскреторная урография	В пределах нормы	Деформация чашечек и лоханок
Анализ мочи по Нечипоренко	В пределах нормы	Значительное увеличение числа лейкоцитов, увеличение соотношения лейкоцитов/эритроциты

Клинические и лабораторные данные	Диабетическая нефропатия	Хронический пиелонефрит
Проба по Зимницкому	Умеренное нарушение, преимущественно в терминальных стадиях	Значительно нарушается в ранних стадиях
Преднизолоновый тест	Отрицательный	Положительный — выделение с мочой более 400,000 лейкоцитов за 1 ч, появление активных лейкоцитов
УЗИ почек	Уменьшение размеров, диффузные изменения почек	Асимметрия поражения почек, деформация чашечно-лоханочной системы

1. При **отсутствии протеинурии** необходимо исследовать наличие микроальбуминурии:
 - у больных ИЗСД не реже 1 раза в год спустя 5 лет от начала заболевания (при дебюте сахарного диабета после пубертата);
 - не реже 1 раза в год с момента установления диагноза сахарного диабета в возрасте до 12 лет;
 - у больных ИНСД не реже 1 раза в год с момента установления диагноза.
2. При наличии протеинурии необходимо не реже 1 раза в 4-6 мес исследовать:
 - скорость нарастания протеинурии (в суточной моче);
 - скорость снижения клубочковой фильтрации (по клиренсу креатинина);
 - скорость нарастания артериальной гипертензии;
 - содержание в крови креатинина, мочевины, холестерина.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты у больных сахарным диабетом. Слепота наступает у больных сахарным диабетом в **25** раз чаще, чем в общей популяции (ВОЗ, 1997). Риск развития диабетической ретинопатии зависит от длительности декомпенсации углеводного обмена и типа сахарного диабета. Через 20 лет от начала заболевания 98% больных ИЗСД имеют диабетическую ретинопатию (Klein и соавт., 1984). Около **30%** больных ИНСД имеют ретинопатию при установлении диагноза заболевания (Stratton и соавт., 1995). Факторами риска развития диабетической ретинопатии являются:

- длительность сахарного диабета;
- частая декомпенсация диабета;
- стойкая **гиперлиппротеинемия**;
- диабетическая нефропатия;
- автономная вегетативная **нейропатия**;

- артериальная **гипертензия**.

Клинические проявления

Субъективно диабетическая ретинопатия проявляется мельканием перед глазами мушек, пятен, **ощущением** тумана, нечеткостью **предметов**, прогрессирующим снижением остроты зрения. Объективные проявления диабетической ретинопатии зависят от ее стадии. В настоящее время в большинстве стран используется классификация диабетической ретинопатии, предложенная **Kohner** и **Porta** (1990). Согласно этой классификации различают следующие три стадии диабетической ретинопатии.

Непролиферативная ретинопатия

Характерными признаками этой стадии являются наличие в сетчатке микроаневризм, кровоизлияний, отека, твердых экссудатов. Ранним признаком диабетической ретинопатии часто являются капиллярные микроаневризмы. Кровоизлияния имеют вид небольших точек или пятен округлой формы темного цвета, они располагаются в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Кровоизлияния не влияют на остроту зрения. «Твердые» и «мягкие» экссудаты располагаются преимущественно в центральной части глазного дна. «Твердые» экссудаты обусловлены экссудацией плазмы через стенку капилляров и выглядят как желтовато-белые очаги с четкими границами. Появление «твердых» экссудатов в **макулярной** зоне может снижать остроту зрения. «Мягкие» («ватные») очаги обусловлены нарушением тока **аксоплазмы** вследствие локальной ишемии сетчатки и выглядят в виде очагов серо-белого цвета с нечеткими границами. Появление «ватных» очагов указывает на нарушение микроциркуляции в сетчатке. В центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов выявляется отек сетчатки. Он не виден при обычной офтальмоскопии, его можно заподозрить, если острота зрения снижается более чем на 2 линии по таблице Снеллена.

Препролиферативная ретинопатия

Для этой стадии характерны изменения вен **'сетчатки** (**четкообразность**, извитость, петли, удвоение, колебания калибра сосудов), большое количество «твердых» и «мягких» («ватных») экссудатов, **ретиальных** геморрагий.

Пропролиферативная ретинопатия

Эта стадия характеризуется появлением новых сосудов в области диска зрительного нерва и в других отделах сетчатки, частыми и обширными кровоизлияниями в сетчатку, что приводит к ее отслойке, интенсивным образованием соединительной ткани.

При **диабетосклеротической ретинопатии** наряду с признаками диабетической ретинопатии наблюдаются склероз артерий **сетчат-**

ки, симптом «серебряной проволоки», **штрихообразные** кровоизлияния в сетчатку.

При **диабето-гипертенической ретинопатии** помимо признаков диабетической ретинопатии наблюдаются изменения, свойственные артериальной **гипертензии**: сужение артерий, усиление рефлекса на них, симптом перекреста вен и артерий (симптом **Салюса**), **артериоларные** кровоизлияния.

При **диабето-почечной ретинопатии** развивается **перикапиллярный** отек сетчатки, видны фигура «звезды» в **макулярной** области, разбросанные «ватные» очаги.

Кроме ретинопатии при сахарном диабете наблюдаются также и другие виды патологии органов зрения — **рубцеоз радужки** (**новообразование** сосудов **радужки**, что может привести к развитию вторичной, **рубцозной глаукомы**), **помутнение хрусталика** (**катаракта**) вследствие накопления в нем сорбитола и воды, **конъюнктивит**, при резких колебаниях гликемии нарушается рефракция и аккомодация, появляется **дальнозоркость** или **близорукость**.

Для исследования органов зрения и диагностики ретинопатии применяются следующие методы:

- наружный осмотр глазного яблока;
- определение остроты зрения;
- исследование полей зрения (на периметре **Гольдмана**);
- исследование роговицы, радужной оболочки, угла передней камеры глаза (с помощью щелевой лампы);
- тонометрия (тонометром **Маклакова**);
- биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы;
- ультразвуковое исследование при наличии значительных помутнений в стекловидном теле и хрусталике, затрудняющих офтальмоскопию;
- электрофизиологические методы исследования для определения функционального состояния зрительного нерва и сетчатки;
- исследование глазного дна.

Для исследования глазного дна применяются:

- метод офтальмоскопии при расширенных зрачках;
- фотографирование глазного дна с помощью стандартной или **немидриатической** камеры;
- флюоресцентная ангиография сетчатки.

Скрининг диабетической ретинопатии

«Золотым стандартом» для диагностики диабетической ретинопатии является использование стереоскопического цветного фотографирования глазного дна, флюоресцентной ангиографии и исследование глаза с помощью щелевой лампы. Однако эти **мето-**

ды пока не везде доступны и наиболее распространенным методом скрининга является прямая офтальмоскопия.

Задачей **скрининга** является выявление больных с повышенной степенью риска развития диабетической ретинопатии, которые нуждаются в дальнейшем тщательном наблюдении.

Анциферов М. Б. и **соавт. (1995)** выделяют следующие этапы скрининга:

- сбор и анализ данных анамнеза, клинического и лабораторного обследования;
- верификация начальных сроков проявления нарушений зрения;
- исследование внутриглазного давления;
- определение остроты зрения с коррекцией;
- расширение зрачка;
- исследование хрусталика;
- исследование глазного дна.

Офтальмологические осмотры больных сахарным диабетом проводятся со следующей частотой:

- первое обследование проводится через 1,5-2 года с момента установления диагноза сахарного диабета;
- при отсутствии диабетической ретинопатии — не реже 1 раза в 1-2 года, а при наличии диабетической ретинопатии — не реже 1 раза в год, при необходимости — чаще;
- при сочетании диабетической ретинопатии с беременностью, артериальной **гипертензией**, **ХПН** частота офтальмологических осмотров индивидуальная, при внезапном снижении остроты зрения осмотр офтальмологом производится немедленно.

Микроангиопатия нижних конечностей

Можно различать три стадии **микроангиопатии** нижних конечностей.

Первая стадия (доклиническая). В этой стадии отсутствуют субъективные клинические и объективные симптомы. Распознать ее можно с помощью изучения микроциркуляции в стопах радиоизотопным методом (возможны нарушения), определением скорости кровотока в тканях стопы (ускорение), гистохимическим исследованием **биоптатов** кожи и мышц голени, **тепловизионным** исследованием (**мозаичность** рисунка **тепловизиограммы**).

Вторая стадия (начальных клинический проявлений). Больные жалуются на боли в области стоп и утомляемость при ходьбе. При осмотре выявляются **«мраморность»** кожи стоп, снижение кожной температуры. **Тепловизионное** исследование обнаруживает снижение интенсивности излучения в области стоп. Скорость кровотока в области стоп замедлена, микроциркуляция **значи-**

тельно снижена. Пульсация на крупных артериях стопы не изменена.

Третья стадия (выраженных клинических проявлений). Больные жалуются на зябкость, выраженную слабость в ногах, боли преимущественно в покое. При осмотре — гипотрофия мышц голени и стопы, цианоз пальцев, неравномерная пятнистая окраска кожи голени, выраженный гиперкератоз, сухость кожи, большие трофические изменения **ногтей**. В дальнейшем развивается трофическая язва голени или стоп, или гангрена («сухая» или «влажная»). При этом пульсация на крупных артериях стопы сохраняется. Однако, часто имеется сочетание макро- и **микроангиопатии**, поэтому пульсация может исчезать. При тепловизионном исследовании выявляется синдром «ампутации» стопы.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета. М. И. **Балаболкин** (1989) указывает, что после более или менее длительного существования сахарного диабета нарушение функции периферических нервов выявляется почти у 100% больных.

Основные патогенетические факторы

1. Активизация **полиолового (сорбитолового)** пути метаболизма глюкозы и накопления **сорбитола** и фруктозы в нервных волокнах, что ведет к их набуханию, отеку и **демиелинизации**.
2. Дефицит **α -миоинозитола** и **$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ-азы}$** в нервных волокнах способствует ухудшению их функционального состояния.
3. Ферментативное и неферментативное **гликозилирование** белков нервных волокон.
4. Нарушение обмена **липидов** в нервных волокнах (снижение синтеза **цереброзидов**, уменьшение активности уксусной **тиокиназы**, активация **перекисного** окисления липидов) способствует демиелинизации нервных волокон.
5. **Эндоневральная микроангиопатия** (пролиферация эндотелия, утолщение **базальной** мембраны, уплотнение мелких сосудов) способствует ухудшению кровоснабжения нервов (замедление капиллярного кровотока, «гипоксия **аксонов**»).
6. Атеросклероз **эпиневральных** артерий и ухудшение кровоснабжения нервов.
7. Развитие аутоиммунных реакций в нервных волокнах (обнаружены* антитела к **фосфолипидам** нервных клеток, фактору роста нервных волокон).

Классификация

(В. М. Прихожан, 1981)

А. Центральная нейропатия.

1. Острые нервно-психические нарушения при **гипогликемических, кетоацидотических, гиперосмолярных и лактацидотических** состояниях, острые нарушения мозгового кровообращения.
2. **Неврозоподобные и психопатоподобные** состояния.
3. Энцефалопатия.
4. **Миелопатия.**

В. Периферическая нейропатия.

1. **Полинейропатия черепномозговых** нервов.
2. Полинейропатия спинномозговых нервов:
 - **дистальная** Полинейропатия;
 - **нейромиалгия** (при декомпенсации сахарного диабета);
 - проксимальная **амиотрофия**;
3. Автономная висцеральная нейропатия:
 - нейропатия органов кровообращения;
 - нейропатия органов пищеварения;
 - нейропатия органов дыхания;
 - нейропатия половых и **мочевыводящих** органов;
 - нейропатия периферических эндокринных желез.

Полинейропатия черепномозговых нервов

Патология черепномозговых нервов наблюдается чаще у лиц с длительным диабетом и выявляется, как правило, на фоне **дистальной** полинейропатии, имеет длительное **прогрессирующее** течение.

Основные симптомы поражения черепномозговых нервов:

1-я пара — **обонятельный нерв** (поражение наблюдается у **53-60%** больных):

- понижение обоняния, обычно умеренного характера, чаще бывает у больных старше 50 лет с длительным диабетом;

2-я пара — **зрительный нерв** (поражение наблюдается у 0.16-5% больных СД):

- обычно протекает, как двусторонний хронический **ретробульбарный** неврит;
- зрение падает медленно;
- отмечаются центральные абсолютные или относительные скотомы при нормальных границах поля зрения. Могут быть скотомы на красный, зеленый, белый цвет;

- обнаруживается **победнение** височных половин сосков зрительных нервов;
- возможны вторичные «восходящие» поражения зрительных нервов;
- у больных **ювенильным** СД описана генетически обусловленная первичная атрофия зрительного нерва, носящая семейный характер.

3-я, 4-я, 6-я пары — группа глазодвигательных нервов (патология наблюдается у 0.5-5% больных СД):

- парезы глазодвигательных мышц обычно возникают быстро, как правило, бывают односторонними и сопровождаются болями в глазнице и височной области;
- расстройства зрачковых реакций, неравномерность зрачков, слабая реакция зрачков на **мидриатики**.

5-я пара — тройничный нерв. Поражение тройничного нерва проявляется **тригеминальной** невралгией, и реже, невритом.

7-я пара — лицевой нерв. Поражение при СД проявляется невритом и параличом лицевого нерва.

8-я пара — слуховой и вестибулярный нервы. Поражение этих нервов проявляется снижением слуха, а также головокружением, нистагмом, атаксией, рвотой.

9-я и 10-я пары — языкоглоточный и блуждающий нервы. Поражения проявляются нарушением глотания, неподвижностью мягкого неба, **поперхиванием**, снижением вкусовой чувствительности, **гипомоторно-гипотоническими** нарушениями желудочно-кишечного тракта (поражение **дистальных** отделов блуждающего нерва).

В связи с поражением **n.reccurens** (веточки **n.vagus**) возможно нарушение функции гортани — охриплость, осиплость голоса.

Дистальная полинейропатия

Дистальная полинейропатия — основной вид поражения периферических нервов. Важнейшие **ее проявления** следующие:

- болевой синдром — тупые диффузные, тянущие боли в симметричных участках конечностей, иногда настолько интенсивные, что нарушают ночной сон. Локализуются они чаще в дистальных отделах конечностей. Вначале боли возникают ночью, рано утром, не ощущаются при ходьбе и днем, затем становятся постоянными;
- парестезии, которые проявляются ощущением покалывания, ползания мурашек, онемения, зябкости, «гудения», «жжения»;
- часто **ощущаются** болезненные тонические судороги в икроножных мышцах, несколько реже — в мышцах стоп, бедер и кистей. Обычно они возникают в покое, ночью (чаще после

утомления ног при физической **нагрузке**, длительной ходьбе, беге и т. д.);

- ощущение **слабости** и тяжести в нижних конечностях, болезненность мышц;
- снижение и исчезновение сухожильных и **периостальных** рефлексов, в основном **ахилловых** и коленных (раньше и чаще ахилловых, реже — коленных). Изменения рефлексов на верхних конечностях наблюдаются реже;
- нарушения чувствительности характеризуются **гипестезией** по типу «носков и перчаток». Наиболее часто и раньше других страдает вибрационная чувствительность. Нарушается также чувствительность болевая, тактильная и температурная;
- двигательные нарушения характеризуются снижением мышечной силы, гипотрофией мышц **дистальной** группы, чаще нижних конечностей;
- вегетативно-трофические нарушения: нарушения выделения пота, истончение и шелушение кожи, ухудшение роста волос на ногах, нарушение трофики **ногтей**.

Для диагностики диабетической **полинейропатии** применяются такие методы, как исследование вибрационной чувствительности с помощью камертона, тепловой, болевой, тактильной чувствительности, **электронейромиография**, определение скорости проведения возбуждения по нервам, электромиография.

Проксимальная амиотрофия бывает редко и только у мужчин, проявляется слабостью поясничных и бедренных мышц, их атрофией.

Диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия

Диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия — важнейшее проявление поражения нервной системы. В основе ее лежит поражение парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Клинические формы диабетической автономной **нейропатии** представлены в классификации D. Greene и соавт., 1985.

Классификация

А. Гастроинтестинальная форма.

- I. Атония желудка.
- II. Атония желчного пузыря.
- III. Диабетическая **энтеропатия**.
 - запор;
 - диарея;
 - недержание кала.

В. Кардиоваскулярная форма.

- I. **Ортостатическая гипотензия.**

- II. Синдром патологического **кардиоваскулярного** ответа.
- III. Синдром сердечной **денервации**.
- C. **Урогенитальная** форма.
 - I. С нарушением функции мочевого пузыря.
 - II. С нарушением половой функции.
- D. Нарушения функции зрачка.
- E. Нарушения функции потовых желез.
 - I. С **дистальным ангидрозом** и компенсаторным центральным гипергидрозом.
 - II. **Gastastory** синдром — **профузное** потоотделение при употреблении пряной пищи.
- F. **Нейропатия** мозгового слоя надпочечников.

Кардиоваскулярная форма

Клинические проявления **кардиоваскулярной** формы автономной **нейропатии** (диабетической автономной **кардиопатии**) зависят от степени выраженности поражения парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Наиболее характерными признаками являются:

- постоянная тахикардия (учащение сердечного ритма до 90-100, иногда 130 в 1 **мин**), клинически ничем другим не объяснимая и не поддающаяся лечению **β-адреноблокаторами**; возникает при преимущественном поражении парасимпатического отдела;
- стойкая **брадикардия** (наблюдается гораздо реже, обусловлена преимущественным поражением симпатического отдела);
- фиксированный сердечный ритм или тотальная **денервация** сердца — отсутствие зависимости частоты сердечного ритма от фазы дыхания, глубокий вдох не сопровождается учащением сердечного ритма, как это наблюдается в норме. Рекомендуется записать ЭКГ в течение 1 минуты на **одном** из отведений, затем найти разницу между самым большим и самым коротким интервалами **R-R**. Если эта разница составляет менее 7 мм, можно предполагать автономную **кардиопатию**;
- гиперчувствительность к **катехоламинам**, что способствует развитию различных форм аритмии;
- артериальная **гипотензия** в положении стоя или сидя (**ортостатическая** артериальная гипотензия) или во время физической нагрузки; во время вставания с постели появляется сильное головокружение, слабость, потемнение в глазах, больной покрывается потом, возможен обморок; артериальная гипотензия обусловлена нарушением симпатической иннервации, снижением активности **юктагломерулярного** аппарата почек, уровня плазменного **норадреналина** или дефектом **барорецепторов**;

Табл. 44. Функциональные пробы, применяемые для диагностики **кардиоваскулярной** формы диабетической **нейропатии** (автономной вегетативной **кардиопатии**) (Ruas, 1996)

Функциональные пробы	Норма	Пограничные значения	Патологические значения, характерные для автономной кардиопатии
1. Изменение сердечного ритма			
1.1. Изменение частоты сердечных сокращений после пробы Вальсальвы — форсированного выдоха с натуживанием (соотношение самого длинного и самого короткого интервалов R-R на ЭКГ до и после пробы)	> 1.21		< 1.20
1.2. Изменение частоты сердечных сокращений после ортостатической пробы (отношение 30-го интервала R-R ЭКГ к 15-му после вставания)	≥ 1.04	1.01-1.03	≤ 1.00
1.3. Изменение частоты сердечных сокращений в ответ на глубокое дыхание (максимальная частота сердечного ритма минус минимальная частота сердечного ритма)	> 15 уд/мин	11-14 уд/мин	< 10 уд/мин
2. Изменение АД			
2.1. Падение систолического АД после ортостатической пробы	≤ 10 мм рт.ст.	11-29 мм рт.ст.	>30 мм рт.ст.
2.2. Подъем диастолического АД после длительного сжатия руки	> 16 мм рт.ст.	11-15 мм рт.ст.	< 11 мм рт.ст.

- при тяжелом поражении симпатической нервной системы возможно развитие **кардио-респираторного** синдрома **Пейджа** и **Уоткинса**, который проявляется внезапной остановкой сердца и дыхания, т.е. состоянием клинической смерти;
- автономная вегетативная **кардиопатия** может обусловить атипичное (безболевого) течение инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом.

Для диагностики автономной вегетативной кардиопатии предложены функциональные тесты, представленные в табл. 44.

Гастроинтестинальная форма

Основными клиническими проявлениями **гастроинтестинальной** формы автономной нейропатии являются следующие:

- дисфункция пищевода, затруднения при глотании (при рентгеноскопии пищевода определяются его атония, расширение,

при эзофагоскопии часто выявляются **изъязвления** слизистой оболочки пищевода);

- нарушение моторной функции желудка (наиболее часто бывает снижение моторной функции желудка, **гастропарез**), что проявляется постоянным **ощущением** переполнения желудка, снижением **аппетита**, тошнотой, **рвотой**, болями в **эпигастрии**, расширением желудка при рентгеноскопии, обнаружением при ФГДС натошак **слизи**, жидкости, остатков съеденной пищи, шумом плеска при **поколачивании** в эпигастрии);
- диабетическая **энтеропатия** — наиболее часто она проявляется диареей (стул бывает 20-30 раз в сутки), особенно после еды и ночью. Стул **обильный**, водянистый, без примесей слизи и крови, **при** этом отсутствуют боли и **тенезмы**; похудание выражено слабо. У некоторых больных наблюдается недержание кала, у других, **напротив**, могут быть выраженные запоры как проявление гипотонии кишечника;
- атония желчного пузыря проявляется тупыми давящими болями в правом подреберье, горечью во **рту**, может прощупываться увеличенный, растянутый желчный пузырь.

Урогенитальная форма

Урогенитальная форма автономной **нейропатии** приводит к нарушениям половой функции и функции **мочевого пузыря**.

Нарушение функции мочевого пузыря (**нейрогенный** мочевой пузырь) проявляется снижением его тонуса, что приводит к **ощущению тяжести**, болей внизу **живота**, затруднениям при мочеиспускании и **урежению** их частоты, растяжению и увеличению мочевого пузыря. Он прощупывается в виде опухолевидного образования в надлобковой области. Диагноз подтверждается данными **цистометрии** и увеличением объема остаточной мочи (по данным УЗИ).

Нарушения половой функции имеют место у **50%** больных сахарным диабетом и практически у **всех**, имеющих **полинейропатию**. Импотенция у мужчин нарастает с увеличением продолжительности сахарного диабета и его тяжести. В происхождении импотенции имеет значение поражение блуждающего нерва, снижение **андрогенной** функции яичек, нарушение кровоснабжения кавернозных тел в связи с **ангиопатией**. Нарушение эрекции — наиболее частая форма сексуальной дисфункции у мужчин, больных сахарным диабетом.

Кроме снижения эрекции, могут отмечаться отсутствие или ослабление оргазма, уменьшение количества эякулята, ретроградная эякуляция.

У женщин наблюдаются снижение оргазма или полное его отсутствие (**аноргазмия**), недостаточное увлажнение вульвы и влагалища, в связи с чем возникают затруднения при половом акте.

Реже при сахарном диабете наблюдаются **другие** проявления автономной **нейропатии**: нарушения функции зрачка, дисфункция потовых желез с сухостью кожи **дистальных** отделов конечностей и **компенсаторным** гипергидрозом остальных участков кожи, **нейропатия** мозгового вещества надпочечников с развитием артериальной **гипотензии**, бессимптомная гипогликемия (**гипогликемическая** кома развивается без **предвестников**, что обусловлено нарушением секреции **катехоламинов**).

Диабетическая стопа

Синдром диабетической стопы — патологическое состояние стоп больного сахарным диабетом, которое возникает на фоне поражения **периферических** нервов, сосудов, кожи, мягких тканей, костей и суставов и проявляется острыми и хроническими язвами, **костно-суставными** и гнойно-некротическими процессами.

Синдром Диабетической стопы встречается в различной форме у **30-80%** больных сахарным диабетом, а диабетические язвы стоп — у **6-12% больных**. Ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом производятся в **15** раз чаще, чем у остального населения. **20-25%** больных сахарным диабетом имеют риск развития синдрома диабетической стопы.

Основные группы факторов риска

- A. Периферическая **нейропатия** (главный фактор риска):
- **сенсорная**;
 - **моторная**;
 - **автономная**.
- B. Периферическая **ангиопатия**:
- **макроангиопатия**;
 - **микроангиопатия**.
- C. Деформации стопы:
- **использование** неподходящей обуви;
 - **увеличение плантарного** (подошвенного) давления.

Группы факторов риска, способствующих действию основных

1. Неадекватный уход за стопами.
2. Избыточная масса тела, употребление алкоголя, курение.
3. Нарушение **зрения**, тяжелая ретинопатия.
4. Диабетическая **нефропатия**.
5. Инфекционные и грибковые поражения стоп.
6. Плохо **корректируемая** гипергликемия

при эзофагоскопии часто выявляются **изъязвления** слизистой **оболочки** пищевода);

- нарушение моторной функции желудка (наиболее часто бывает снижение моторной функции **желудка, гастропарез**), что проявляется постоянным ощущением переполнения **желудка**, снижением **аппетита**, тошнотой, **рвотой**, болями в **эпигастрии**, расширением желудка при **рентгеноскопии**, обнаружением при ФГДС натошак слизи, жидкости, остатков съеденной пищи, шумом плеска при **поколачивании** в эпигастрии);
- диабетическая **энтеропатия** — наиболее часто она проявляется диареей (стул бывает 20–30 раз в **сутки**), особенно после еды и ночью. Стул обильный, водянистый, без примесей слизи и крови, **при** этом отсутствуют боли и **тенезмы**; похудание выражено слабо. У некоторых больных наблюдается недержание кала, у других, напротив, могут быть выраженные запоры как проявление гипотонии кишечника;
- атония желчного пузыря **проявляется** тупыми давящими болями в правом подреберье, горечью во рту, может прощупываться увеличенный, растянутый желчный пузырь.

Урогенитальная форма

Урогенитальная форма автономной **нейропатии** приводит к нарушениям половой функции и функции мочевого пузыря.

Нарушение функции мочевого пузыря (**нейрогенный** мочевой пузырь) проявляется снижением его тонуса, что приводит к ощущению тяжести, болей внизу **живота**, затруднениям при мочеиспускании и **урежению** их частоты, растяжению и увеличению мочевого пузыря. Он прощупывается в виде опухолевидного образования в надлобковой области. Диагноз подтверждается данными **цистометрии** и увеличением объема остаточной мочи (по данным УЗИ).

Нарушения половой функции имеют место у **50%** больных сахарным диабетом и практически у всех, имеющих **полинейропатию**. Импотенция у мужчин нарастает с увеличением продолжительности сахарного диабета и его тяжести. В происхождении импотенции имеет значение поражение блуждающего нерва, снижение **андрогенной** функции яичек, нарушение кровоснабжения кавернозных тел в связи с **ангиопатией**. Нарушение эрекции — наиболее частая форма сексуальной дисфункции у мужчин, больных сахарным диабетом.

Кроме снижения эрекции, могут отмечаться отсутствие или ослабление **оргазма, уменьшение** количества эякулята, ретроградная эякуляция.

У женщин наблюдаются снижение оргазма или полное его отсутствие (**аноргазмия**), недостаточное увлажнение вульвы и влагалища, в связи с чем возникают затруднения при половом акте.

Реже при сахарном диабете наблюдаются другие проявления автономной **нейропатии**: нарушения функции зрачка, дисфункция потовых желез с сухостью кожи **дистальных** отделов конечностей и компенсаторным гипергидрозом остальных участков кожи, **нейропатия** мозгового вещества надпочечников с развитием артериальной **гипотензии**, бессимптомная гипогликемия (**гипогликемическая** кома развивается без предвестников, что обусловлено нарушением секреции **катехоламинов**).

Диабетическая стопа

Синдром диабетической стопы — патологическое состояние стоп больного сахарным диабетом, которое возникает на фоне поражения периферических нервов, сосудов, кожи, мягких тканей, костей и суставов и проявляется острыми и хроническими язвами, **костно-суставными** и гнойно-некротическими процессами.

Синдром диабетической стопы встречается в различной форме у **30-80%** больных сахарным диабетом, а диабетические язвы стоп — у **6-12%** больных. Ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом производятся в 15 раз чаще, чем у остального населения. **20-25%** больных сахарным диабетом имеют риск развития синдрома диабетической стопы.

Основные группы факторов риска

А. Периферическая **нейропатия** (главный фактор **риска**):

- сенсорная;
- моторная;
- автономная.

В. Периферическая **ангиопатия**:

- **макроангиопатия**;
- **микроангиопатия**.

С. Деформации стопы:

- использование неподходящей обуви;
- увеличение гогантарного (подошвенного) давления.

Группы факторов **риска**, способствующих действию основных

1. Неадекватный уход за стопами.
2. Избыточная масса тела, употребление алкоголя, курение.
3. Нарушение зрения, тяжелая ретинопатия.
4. Диабетическая **нефропатия**.
5. Инфекционные и грибковые поражения стоп.
6. Плохо корригируемая гипергликемия

- способствует развитию **нейропатии** и **ангиопатии**;
 - вызывает **гликозилирование** белков соединительной ткани;
 - увеличивает наклонность к гиперкоагуляции.
7. Спортивные соревнования, интенсивный бег.
 8. Возраст старше 60 лет.
 9. Длительность сахарного диабета.
 10. Предшествующие язвы и ампутации стопы.
 11. Артериальная **гипертензия** и **гиперхолестеринемия**.

В патогенезе синдрома диабетической стопы ведущую роль играют три основных фактора: **нейропатия**, **ангиопатия** нижних конечностей, инфекция. Выделяются три клинических формы диабетической стопы: **нейропатическая**; **нейроишемическая**; смешанная.

Нейропатическая форма

При **нейропатической** форме диабетической стопы имеется поражение соматической и вегетативной нервной системы при достаточной сохранности артериального кровотока нижних конечностей.

Существуют три клинических варианта нейропатической стопы: нейропатическая язва, **остеоартропатия** (с последующим развитием сустава Шарко), **нейропатический** отек.

Нейропатический отек

В происхождении **нейропатического** отека имеют значение вазомоторные нарушения, в частности, **артериовенозное** шунтирование, повышение гидродинамического давления в **микроциркуляторном** русле. Стопа и голень **отечны**, на отечной ткани остаются следы сдавливания, но может быть и плотноватый отек. Кожа голени и стопы теплая, окраска ее не изменяется, болезненности нет. Нейропатический отек следует дифференцировать с отеками при почечной патологии и сердечной недостаточности.

Нейропатическая язва

Нейропатическая язва — это язва безболевого характера в месте повышенного давления и механического раздражения, возникающая на фоне периферической нейропатии.

Факторами, провоцирующими развитие язвы, являются потертости обувью, вросшие ногти, травма кожи стопы (неправильное обрезание ногтей, царапины и др.), ожоги стопы и голени.

Нейропатическая язва развивается на участках **стопы**, испытывающих наибольшее давление, в точках максимального приложения веса, особенно часто на подошвенной поверхности и в межпальцевых промежутках. Нередко развитие язвы связано с плоско-стопием или другими врожденными индивидуальными особенностями строения стопы.

Длительно существующая **полинейропатия** приводит к деформации стопы, что в свою очередь вызывает чрезмерное давление на ее отдельные участки, в частности, в области головок **метатарзальных** костей. В местах повышенного давления, несущих **наибольшую нагрузку**, наблюдаются гиперкератоз, **омозолозность**. Вторичные механические нагрузки при ходьбе, особенно в неудобной обуви, приводят к воспалительному **аутолизу** мягких тканей, гематомам или накоплению в этих местах серозной жидкости. Далее наступает разрыв **гиперкератозированной** ткани, формируется язвенный дефект.

Нейропатическая язва имеет следующие характерные клинические особенности:

- развивается в месте повышенного давления (чаще в области головок II-III **метатарзальных** костей);
- сопровождается выраженным гиперкератозом;
- наблюдается сухость кожи (атрофия потовых желез);
- боли отсутствуют или незначительны (в связи с **полинейропатией** и нарушением болевой чувствительности).

Нейропатическая язва часто инфицируется стафилококками, стрептококками, **колибактериями**, нередко присоединяется анаэробная инфекция. Это приводит к распространению некроза на подкожно-жировую клетчатку, мышечную ткань, **костно-связочный** аппарат, способствует **микротромбированию** в системе микроциркуляции и вовлечению в язвенно-некротический процесс новых обширных участков мягких тканей стопы. Анаэробная флора может вызывать образование газа в мягких тканях стопы (газовая гангрена).

В зависимости от выраженности **инфекционно-некротического** процесса при **нейропатической** язве различают следующие *степени поражения* (Wagner, 1990):

- 0 — язвенный дефект кожи отсутствует, но больной находится в группе повышенного риска (есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, **выступление** головок **метатарзальных** костей, другие костные и суставные аномалии);
- 1 — в месте гиперкератоза или микротравмы имеется поверхностная язва без признаков инфицирования;
- 2 — глубокая инфицированная язва с вовлечением сухожилий, мышц, но без вовлечения в процесс костной ткани;
- 3 — глубокая язва с образованием абсцесса и вовлечением в патологический процесс костной ткани (развитие **остеомиелита**);
- 4 — ограниченная гангрена (пальца или части стопы);
- 5 — гангрена всей стопы.

Диабетическая **остеоартропатия стопы**

Диабетическая **остеоартропатия** — это **синдромокомплекс** асептической деструкции костей и суставов при сахарном диабете, проявляющийся клинической и рентгенологической симптоматикой, развивающийся на фоне периферической **нейропатии** (стопа Шарко).

В развитии диабетической **остеоартропатии** ведущее значение имеют **нейропатия** и **микротравматизация** стопы. **Сенсомоторная нейропатия** приводит к потере защитной чувствительности, выраженной слабости регионарных мышц стопы. Вследствие автономной нейропатии развивается симпатическая **денервация**, потеря вазомоторного тонуса, **артериовенозное шунтирование**, усиление периферического кровотока в **костях**, повышается активность остеокластов в костной ткани, развивается **остеопороз**, **остеолизис**. **Микротравматизацию** костей стопы вызывает повторяющееся умеренное давление, патология переката **стопы**, возможны **трабекулярные микропереломы**.

Наиболее часто страдают **плюсне-предплюсневая** часть стопы и голеностопный сустав. Костные изменения проявляются **остеопорозом**, **остеолизисом**, **гиперостозом**. Начальные изменения костей могут не выявляться с помощью рентгенологического исследования. Поэтому для ранней диагностики изменений костей используется их ультразвуковое сканирование. Деструктивные изменения в костях постепенно прогрессируют и приводят к выраженной деформации стопы.

Основными проявлениями диабетической остеоартропатии являются:

- покраснение и отечность стопы;
- в последующем — выпячивание и деформация костей стопы, стопа становится плоской, отмечаются патологические движения, дезорганизация суставов (образное сравнение английских авторов «мешок, наполненный **костями**»); нередко стопа приобретает кубическую форму или форму каталки;
- часто возникают спонтанные переломы костей стопы;
- отсутствие боли в пораженной стопе (в связи с сенсорными нарушениями из-за **полинейропатии**).
- рентгенологически выявляются остеопороз, выраженная костная деструкция с секвестрацией и резорбцией костной ткани, нарушение состояния суставных поверхностей, **периартикулярные** гипертрофические изменения мягких тканей, **субхондральный** остеосклероз, образование остеофитов, внутрисуставные переломы. Нередко выраженные рентгенологические изменения не сопровождаются клиническими проявлениями.

В течении диабетической остеоартропатии выделяют две стадии.

1 стадия — деструктивных и **гиперемических** изменений; ее характерными проявлениями являются:

- отек;
- локальная гипертермия;
- костная резорбция;
- **остеолизис, остеопения;**
- подвывихи суставов;
- переломы, дислокация, фрагментация костей;
- кровоизлияние в **периостальные** ткани.

2 стадия — **репаративно-склеротических** изменений (репарации и реконструкции). Она характеризуется следующими клиническими проявлениями:

- абсорбция некротических тканей;
- формирование новой костной ткани;
- округление больших фрагментов костей;
- снижение мобильности суставов;
- развитие остеоэклроза и деформации суставов.

Нейроишемическая форма

В развитии **нейроишемической** формы диабетической стопы имеет значение **сочетанное** взаимодействие диабетической **макроангиопатии** нижних конечностей (атеросклероз или **кальциноз** артерий), **микроангиопатии** и **нейропатии**.

Патогенез нейроишемической формы диабетической стопы представлен на рис. 5.

Клинические проявления

1. Выраженные боли в области пораженной стопы. Боли беспокоят как при ходьбе, так и в покое, но несколько уменьшаются при изменении положения ноги (**свешивание** ног с постели, возвышенное положение головного конца кровати). В тяжелых случаях боли несколько уменьшаются после **люмбальной симпатэктомии**.
2. Кожа стопы сухая, бледная или **цианотичная**, но может быть розовато-красноватой из-за расширения поверхностных капилляров в ответ на ишемию. В отличие от **нейропатической** формы при **ишемической** форме поражения стопа холодная.
3. При наступлении состояния критической ишемии развивается язва. Язвенные дефекты возникают по типу **акральных** (концевых) некрозов в области кончиков **пальцев**, краевой поверхности пяток. Развитию язвы способствует ношение тесной обуви, наличие деформации, отека стопы. Язва часто осложняется присоединением аэробной или анаэробной инфекции, развитием гангрены.

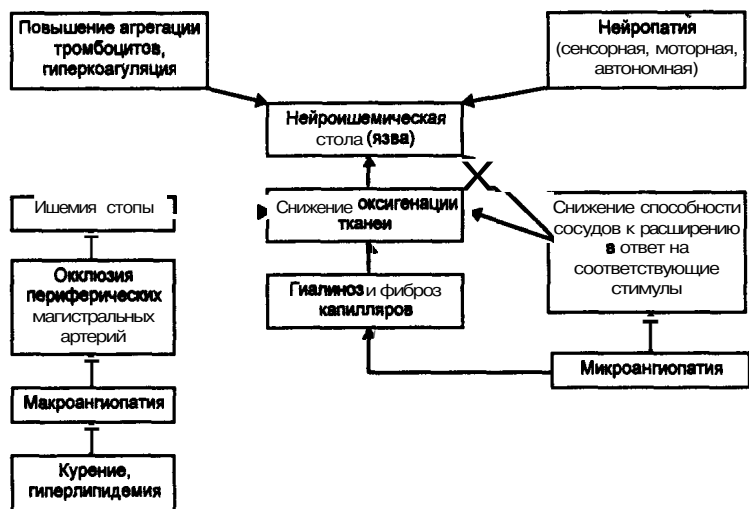


Рис. 5. Схема патогенеза **нейроишемической** формы диабетической стопы.

4. Пульсация на *a. a. tibialis post. et dorsalis pedis* резко **ослаблена** или чаще отсутствует.

Характерными **особенностями**, отличающими **нейроишемическую** форму диабетической стопы от **нейропатической**, являются:

- боли;
- **акральные** некрозы (в области пальцев, пяток);
- отсутствие выраженного отека;
- отсутствие гиперемии кожи;
- холодная сухая кожа;
- отсутствие волос на голенях;
- отсутствие пульсации на крупных артериях стопы;
- не ускорение, а снижение кровотока в области пораженной стопы.

Оценка состояния артериального кровотока

Для оценки состояния артериального кровотока при **нейроишемической** форме диабетической стопы применяются следующие методики:

1. Измерение **лодыжечно-плечевого** индекса с помощью ультразвуковой **доплерографии**. Измеряется систолическое артериальное давление на лодыжке и плечевой артерии. **Лодыжечно-плечевой** индекс— это отношение систолического АД в лоды-

жсчной области к величине систолического АД в плечевой артерии.

$$\text{Лодыжечно-плечевой индекс} = \frac{\text{Систолическое АД в лодыжечной области}}{\text{Систолическое АД в плечевой артерии}} = 1 - 0.9 (\text{норма})$$

Величина индекса ниже нормы указывает на ишемию.

Критическими в **отношении** состояния периферического кровотока в стопе считаются показатели индекса ниже 0.6, а прогностически неблагоприятными — ниже 0.3.

При наличии **кальциноза** артерии для ее **сдавления** необходимо большее давление в манжете и показатели **лодыжечно-плечевого** индекса окажутся ложными. В этом случае измеряется систолическое АД на большом пальце стопы. Нормальное значение систолического АД на большом пальце ниже, чем систолическое АД в плечевой артерии и составляет 60% или более от **лодыжечного** давления.

2. Двойное сканирование с помощью эхографии в **В-режиме** и доплерографии позволяет выявить локализацию **гемодинамических** значимых повреждений (локальное повышение скорости кровотока указывает на стеноз).
3. Состояние микроциркуляции стопы оценивается с помощью динамической капилляроскопии, лазерной **доплеровской флоуметрии** и измерения **транскутанного** (транскожного) парциального напряжения кислорода (в норме 60-80 мм рт. ст.). При ишемии кожи и мягких тканей стопы **транскутанное** напряжение кислорода снижается. Показатели более 30 мм рт. ст. указывают на высокие шансы заживания язв стопы при применении консервативной терапии, а величины менее 20-10 мм **рт.ст.** имеют плохое прогностическое значение.
4. Ангиография артерий нижних конечностей является наиболее информативным методом. Она позволяет диагностировать уровень стеноза или тромбоза артерии и его протяженность. Ангиография проводится больным с повреждениями тканей стопы, если отсутствует **лодыжечная** пульсация или определяются низкие величины лодыжечного или пальцевого давления или низкое транскутанное напряжение кислорода.

В табл. 45 представлены стадии артериальной недостаточности нижних конечностей по **Fontain**

Смешанная форма

Смешанная форма diabetes mellitus представляет собой сочетание нейропатической формы и обусловлена макро- и микроангиопатиями нейропатией, поражением костей и суставов стопы.

абетической стопы представляет собой и нейроишемической формы и обусловлена ангиопатиями нейропатией, поражением

Программа обследования

1. Осмотр и пальпация ступней и голеней. Следует обратить внимание на следующие признаки (цит. по М. Б. Анциферову с соавт., 1995):
 - цвет конечностей: красный (при нейропатических отеках или артропатии Шарко); бледный, цианотичный (при ишемии);
 - деформации: молоткообразные, крючковатые пальцы стоп, hallux valgus, выступающие головки метатарзальных костей стопы;
 - отеки: двусторонние при нейропатических (дифференцировать с односторонними при недостаточности); односторонние - при поражении или артропатии Шарко;
 - состояние ногтей: атрофичные при нейропатии и ишемии; изменение окраски при наличии грибкового поражения;
 - гиперкератозы: особенно выражены при нейропатии на участках стопы, испытывающих давление, в первую очередь в области проекции головок метатарзальных костей;
 - язвенные поражения: при нейропатических формах - на подошве, при нейроишемических - акральные некрозы;
 - пульсация: на тыльной и заднеберцовой артериях стопы снижена или отсутствует с обеих сторон при нейроишемической форме и нормальная при нейропатической форме.
2. Неврологическое обследование.

Табл. 45. Стадии артериальной недостаточности нижних конечностей (Fornstein)

I	II A	II B	III	IV
Боль в нижних конечностях только при очень больших нагрузках	Синдром перемежающейся хромоты, больной проходит без боли расстояние больше 200 м	Синдром перемежающейся хромоты, больной проходит без боли расстояние меньше 200 м	Боль в ногах в покое, язвы	Гангрена
Лодыжечно-плечевой индекс > 0,8	Лодыжечно-плечевой индекс 0,8-0,5	Лодыжечно-плечевой индекс 0,8-0,5	Лодыжечно-плечевой индекс < 0,3	Лодыжечно-плечевой индекс < 0,2

Примечание: в отличие от стадий при отсутствии сахарного диабета, у больных сахарным диабетом возможно различие между стадиями II B и III в зависимости от наличия или отсутствия микроциркуляторных нарушений.

- исследование вибрационной чувствительности с использованием **биотезиометра** или градуированного камертона;
 - исследование тактильной и температурной чувствительности;
 - исследование сухожильных рефлексов, включая ахиллов.
3. Оценка состояния артериального кровотока стопы (см. выше).
 4. Рентгенография костей и суставов стопы в двух проекциях.

Дифференциально-диагностические различия инсулинзависимого и инсулиннезависимого сахарного диабета

Дифференциально-диагностические различия ИЗСД и ИНСД представлены в табл. 46.

М. И. Балаболкин по состоянию углеводного обмена выделяет следующие фазы сахарного диабета:

- *компенсация* — такое течение СД, когда под влиянием лечения достигнуты **нормогликемия** и **аглюкозурия**;
- *субкомпенсация* — течение СД, сопровождающееся умеренной гипергликемией (гликемия не более 13,9 ммоль/л), **гликозурией**, не превышающей 50 г в сутки и отсутствием **ацетонурии**.
- *декомпенсация* — течение СД, при котором количество глюкозы в крови превышает 13,9 ммоль/л, а в моче — более 50 г в сутки при наличии различной степени ацетонурии (**кетоза**).

MODY-диабет

MODY-диабет (maturity-onset type diabetes) — взрослый тип начала диабета у молодых. MODY наследуется по **аутосомно-доминантному** типу. Это не позволяет отнести MODY к ИНСД. В отличие от ИНСД при MODY крайне редко наблюдается ожирение.

В то же время при MODY не выявлены типичные для ИЗСД **HLA-ассоциации** и аутоиммунные признаки. Кроме того, в отличие от ИЗСД у больных с MODY **микроангиопатии** развиваются достоверно реже и значительно позже.

В настоящее время наибольшее количество случаев MODY описано среди представителей черной расы Южной Африки. Установлено, что MODY ассоциируется с мутациями гена **глюкокиназы** (хромосома 7) (**Froguel и соавт., 1992**)

Диагностика

- диагноз MODY может быть поставлен в случае возникновения сахарного диабета у человека в возрасте до 25 лет с нормальной массой тела, имеющегоотягощенный по ИНСД анамнез минимум в 2-3 поколениях;

Табл. 46. Различия двух типов СД

Характеристика заболевания	Инсулинзависимый СД	Инсулиннезависимый СД
Возраст к началу заболевания	Детский, юношеский	> 40 лет
Начало болезни	Быстрое развитие симптоматики	Постепенное
Масса тела	Снижена	В большинстве случаев ожирение
Выраженность клинических симптомов	Значительная	Умеренная
Течение диабета	В части случаев лабильное	Стабильное ,
Склонность к кетозу	Резко выражена	Менее выражена
Эпидемиология: возрастная заболеваемость	Пик в 12-14 лет	Пик в 65 лет
распространенность пол	> 0.5% Одинаково часто среди мужчин и женщин , иногда небольшое преобладание мужского пола	2% Преобладание женщин
сезонность возникновения	Имеется	Отсутствует
Состояние поджелудочной железы	«Инсулиты» , уменьшение количества β-клеток , их дегрануляция , снижение или отсутствие в них инсулина	Количество β-клеток уменьшено, инсулитов нет
Уровень инсулина в крови (ИРИ)	Резко снижен	Повышен, нормальный или снижен.
Антитела к островкам pancreas	Обнаруживаются почти всегда	Как, правило, отсутствуют
Генетические маркеры	Сочетание HLA Be, B₁₅ DRw₃, DRw₄, Dw₃, Dw₄	HLA не отличается от здоровой популяции
Частота СД у родственников I ст. родства	Менее, чем у 10%	Более, чем у 20%
Ассоциация с другими эндокринными заболеваниями	Имеется	Редко
Лечение (основные мероприятия)	Диета, инсулин	Диета, пероральные сахароснижающие средства

- подтверждается **MODY** возможностью достижения компенсации заболевания приемом **пероральных гипогликемизирующих** средств по меньшей мере в течение 5 лет, а также отсутствием **аутоантител** к компонентам **островковых** клеток и инсулину.

Степени тяжести сахарного диабета

В отечественной эндокринологической литературе традиционно выделяются степени тяжести сахарного диабета, что имеет, разумеется, важное значение при проведении экспертизы трудоспособности больного. В зарубежной литературе, посвященной проблеме сахарного диабета, степени тяжести заболевания не выделяются.

Критерии степени тяжести ИЗСД

Средняя степень тяжести — неосложненное течение заболевания **или** наличие ретинопатии (начальных проявлений) без нарушений остроты зрения, **нефропатии (доклинической или стадии начинающейся нефропатии)**, периферической **нейропатии** (без выраженного болевого синдрома и трофических язв).

Тяжелая степень — наличие тяжелых клинических проявлений диабетической **нейропатии** (периферической **полинейропатии**, автономной вегетативной нейропатии, энцефалопатии), микро- и **макроангиопатии** с трофическими язвами, гангренной, синдромом диабетической стопы, ретинопатии с прогрессирующей утратой зрения (вплоть до слепоты), нефропатии с прогрессирующей **ХПН**.

Критерии степени тяжести ИНСД

Легкая — сахарный диабет компенсируется диетой, возможны слабовыраженные, начальные проявления ретинопатии, нейропатии, **ангиопатии** нижних конечностей, доклинические стадии нефропатии.

Средняя степень тяжести — сахарный диабет компенсируется диетой, **пероральными гипогликемизирующими** средствами; клинические проявления нейропатии, ретинопатии, ангиопатии могут быть **клинически выражены**, но не вызывают тяжелых нарушений функции пораженных органов и систем.

Сахарный диабет и беременность

Гестационный сахарный диабет (диабет беременных) — это нарушение толерантности к глюкозе, возникающее впервые во время беременности. Гестационный сахарный диабет может протекать с минимальными нарушениями углеводного обмена, латентно и с выраженными нарушениями, которые трансформируются в сахарный диабет. Манифестация **гестационного** диабета в ИЗСД и ИНСД наблюдается в **40%** случаев в течение 1-10 лет после родов.

Кроме **гестационного** сахарного диабета различают также беременность на фоне **инсулинзависимого** или **инсулиннезависимого** сахарного диабета. У **80%** женщин, страдающих сахарным диабетом, беременность протекает с осложнениями, особенно на фоне декомпенсации заболевания.

Особенности **течения беременности** при сахарном диабете

1. *Угроза прерывания беременности* на ранних сроках существует у 30% больных. Основными причинами спонтанных абортс являются декомпенсация сахарного диабета; дисфункция яичников, предшествующая беременности (особенно **нарушения прогестероновой** фазы цикла); недостаточная функция плаценты; возникновение или обострение **урогенитальной** инфекции.
2. *Токсикоз второй половины беременности* развивается у **60%** женщин. Причинами его возникновения являются диабетическая **микроангиопатия** сосудов малого таза, плаценты, матки, **ДВС-синдром**, дефицит **эстрогенов**. Развитие токсикоза вызывает декомпенсацию сахарного диабета.
3. **Многоводие** выявляется у 30-60% беременных, страдающих сахарным диабетом. Многоводие утяжеляет течение беременности, способствует повышению смертности плода. Оно обусловлено гиперпродукцией околоплодной жидкости амнионом в ответ на прохождение через плаценту больших количеств глюкозы (рис. 6).

Многоводие ухудшает питание плода, снижает его жизнедеятельность, способствует развитию легочного дистресс-синдрома, гибели плода (рис. 7).

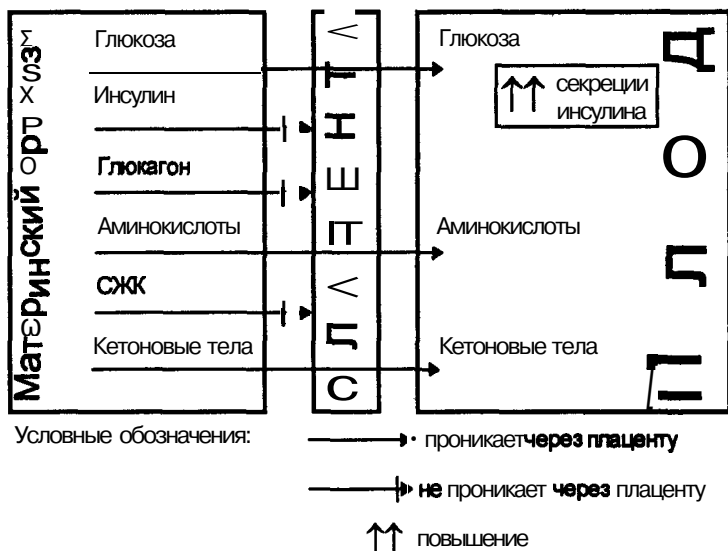


Рис. 6. Схема участия плаценты в поступлении некоторых веществ от матери к **плоду**.

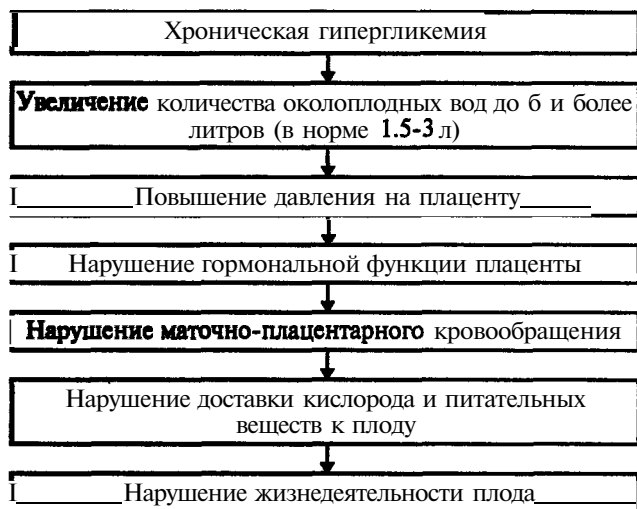


Рис. 7. Влияние многоводия на жизнедеятельность плода.

4. Характерной особенностью беременности при сахарном диабете является **диабетическая фетопатия**.

Диабетическая фетопатия имеет следующие проявления:

- Ребенок рождается с большой массой тела: 4000 г и более. Кроме того, у части таких детей определяется увеличение почек и поджелудочной железы. **Макросомия** плода обусловлена избыточным: поступлением глюкозы через плаценту в организм плода, развитием у плода **гиперинсулинизма**, при котором повышается липогенез, задерживается жидкость, увеличивается масса тела. Имеет также значение анаболическое влияние **инсулина** и плацентарного **лактогена** и повышенный синтез **гликогена**, который является гидрофильным, способствует задержке жидкости. Указанные механизмы представлены на схеме (рис. 8.).

- Дети с диабетической **фетопатией** отечные, малоактивные, **цианотичные**, с круглым **лицом**, широкими плечами, небольшой головой и многочисленными **кровоизлияниями** на коже. Эти дети слабо сосут грудь, плохо прибавляют в весе, часто болеют респираторными заболеваниями (пневмонии, ателектазы легких, нарушения дыхания — **тахипноэ**, апноэ). Причиной респираторных заболеваний является недостаточная выработка **сурфактанта**, обладающего **антиателектатической** функцией. Это обусловлено тем, что под влиянием **гиперинсулинизма** блокируется стимулирующее влияние **кортизола** на

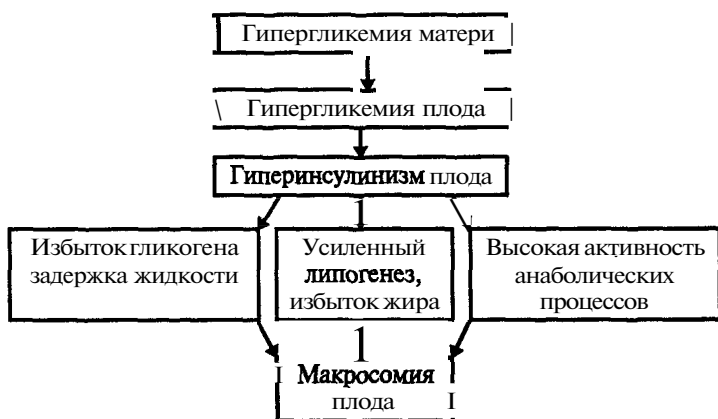


Рис. 8. Механизм развития **макросомии** плода у женщин, больных сахарным диабетом.

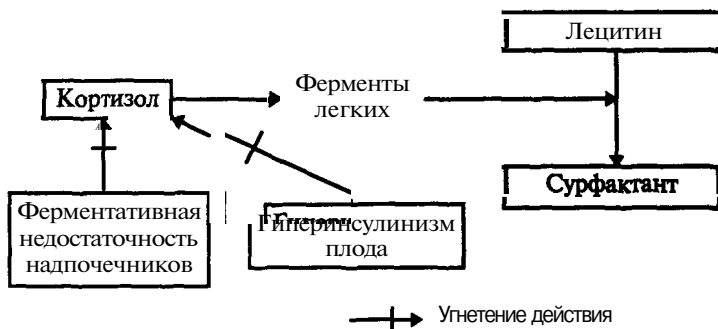


Рис. 9. Механизм блокирования синтеза сурфактанта при диабетической **фетопатии**.

ферменты, участвующие в синтезе **сурфактанта** из лецитина. Имеет также значение и ферментативная недостаточность надпочечников и снижение синтеза **кортизола** (рис. 9).

Недостаточность функции надпочечников при диабетической **фетопатии** обуславливает плохую адаптацию новорожденных к внешней среде и выраженную предрасположенность к **инфекционно-воспалительным** заболеваниям.

- Диабетическая **фетопатия** нередко сочетается с аномалиями развития: врожденными пороками нервной системы, сердца, конечностей, **позвочника, мочевыводящих** путей и др. У 15% детей имеется желтуха, у 6% — **гипокальциемия**, у 12% наблюдается выраженная гипогликемия при рождении (в связи с **гиперинсулинизмом**).
- 5. Перинатальная смертность плода (до родов, во время и после родов) при сахарном диабете составляет 8-35%. Она обусловлена респираторным дистресс-синдромом, множественными пороками развития плода, **многоводием**, токсическим влиянием на нервную систему плода кетоновых тел, проникающих через плаценту при наличии **кетоацидоза** у матери; гипогликемией плода при рождении; патологией родов при рождении крупного плода.

Особенности течения сахарного диабета у беременных

При ИЗСД во время первого триместра беременности уменьшается потребность в инсулине, имеется склонность к гипогликемии, **кетоацидозу**. Уменьшение потребности в инсулине обусловлено усиленной утилизацией глюкозы плодом. Во II и III триместрах беременности значительно сказывается **контринсулярное** влияние плацентарных гормонов (плацентарного лактогена) и потребность в инсулине возрастает в 2-3 раза.

У женщин, больных сахарным диабетом, во время беременности возможно ухудшение течения ретинопатии и **нефропатии**.

Диагностика **гестационного** сахарного диабета

1. Выявление групп лиц, имеющих факторы риска развития гестационного сахарного диабета. К этим группам относятся беременные женщины, которые:
 - имеют родственников, страдающих сахарным диабетом;
 - страдают ожирением, **гиперлипидемией**; артериальной **гипертензией**;
 - имели **гестационный** сахарный диабет в предыдущей беременности;
 - имеют в анамнезе крупный плод и **глюкозурию** беременных;
 - имеют неблагоприятный акушерский анамнез: врожденные аномалии, мертворожденные, самопроизвольные аборты,

особенно на поздних сроках беременности, **перинатальная смертность, многоводие**;

- имеют **макросомию** плода при настоящей беременности.

В указанных группах следует проводить скрининг при первом их визите в женскую консультацию. Остальным беременным женщинам скрининг назначается на 24–28 неделе беременности, так как в это время активно функционирует плацента, вырабатывающая **контрисулярные** гормоны.

Приводим методику скрининга **гестационного** диабета в описании А. С. **Аметова** и сопр. (1995).

Оценка толерантности к нагрузке глюкозой.

- I. Нагрузка 50 г глюкозы с контролем гликемии в плазме венозной крови через 1 ч. Нагрузка производится независимо от времени приема пищи и времени суток (не обязательно натощак).

При гликемии плазмы венозной крови более 7.8 ммоль/л проводится полное **обследование**, т.е. выполняется трехчасовой **глюкозо-толерантный** тест со 100 г глюкозы.

- II. **Пероральный** трехчасовой глюкозо-толерантный тест со 100 г глюкозы.

Тест проводится утром натощак после 8-часового голодания и не менее, чем 3-дневной расширенной диеты (более **150** г углеводов в **сутки**). Диагноз гестационного диабета ставится при двух положительных значениях **теста**.

Стандартные диагностические критерии гестационного сахарного диабета при определении глюкозы в плазме или сыворотке венозной крови **глюкозооксидажным** методом:

- натощак — 5.3 ммоль/л (95 **мг%**);
- через 1 час — 10 ммоль/л (180**мг%**);
- через 2 часа — 8.7 ммоль/л (155**мг%**);
- через 3 часа — 7.8 ммоль/л (140**мг%**).

- III. Для оценки состояния углеводного обмена после родов используется стандартный **пероральный глюкозо-толерантный** тест с 75 г глюкозы и контролем уровня гликемии в капиллярной крови. Тест проводится через **3–6 мес** после родов.

2. Для оценки функциональной способности **β-клеток** поджелудочной железы применяется определение в крови **С-пептида** и **иммунореактивного** инсулина.

3. Желательно определять также содержание в крови плацентарного **лактогена**, т.к. уровень его коррелирует с потребностью в инсулине.

Г. С. **Зефирова** (19%) рекомендует **использовать** для **диагностики** гестационного диабета пероральный **глюкозотолерантный** тест с 75 г глюкозы. Диагностическим критерием гестационного диабета является превышение двух показателей гликемии в калил-

лярной крови из трех — натощак 4.8 ммоль/л; через 1 ч — 9.6 ммоль/л; через 2 ч — 8 ммоль/л.

В табл. 47 приведена классификация Р. White, отражающая вероятность рождения жизнеспособного ребенка в зависимости от длительности и осложнений сахарного диабета матери.

Табл. 47. Вероятность рождения жизнеспособного ребенка в зависимости от длительности и осложнений сахарного диабета матери

Класс сахарного диабета	Вероятность (Р, %) рождения жизнеспособного ребенка
А. Нарушение толерантности к глюкозе и отсутствие осложнений	100
В. Длительность сахарного диабета менее 10 лет, возник в возрасте старше 20 лет, сосудистых осложнений нет	67
С. Длительность сахарного диабета от 10 до 19 лет, возник в 10-19 лет, сосудистых осложнений нет	48
Д. Длительность сахарного диабета более 20 лет, возник до 10 лет, ретинопатия или кальцификация сосудов ног	32
Е. Кальцификация сосудов таза	13
Ф. Нефропатия	3

Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания

Этот класс диабета встречается преимущественно в тропических странах. Различают два подкласса сахарного диабета, связанного с недостаточностью питания:

1. **Фиброкалькулезный** панкреатический диабет.
2. Панкреатический диабет, связанный с белковой недостаточностью.

Фиброкалькулезный панкреатический диабет характеризуется образованием камней в главном протоке поджелудочной железы и его ответвлениях и обширным фиброзом поджелудочной железы. Этот СД описан в Бангладеш, Бразилии, Индии, Ямайке, Мадагаскаре, Нигерии, Шри-Ланке, Уганде, Таиланде, Заире, Замбии.

Причиной болезни считается употребление в пищу корней маниока (тапиока, **кассава**). Клубни маниока содержат несколько **цианогенных гликозидов**, самым важным из них является **менамарин**, высвобождающий при гидролизе **цианисто-водородную** кислоту. Большое количество употребляемой в пищу маниоки вместе с недостаточным потреблением белка создает условия для накопления цианидов в организме. Цианиды вызывают поражение островков **Лангерганса**.

Другие пищевые продукты (сорго, ямс, просо, бобы) могут также быть источником цианидов.

Этот СД является **инсулинзависимым**, иногда нуждается в лечении большими дозами инсулина, но характеризуется отсутствием **кетоацидоза**. Это объясняется сохраненной небольшой секрецией инсулина, которой хватает для торможения **липолиза**, и поражением α -клеток со снижением секреции **глюкагона**.

Панкреатический диабет, **связанный** с **белковой недостаточностью**. Недостаточное поступление белка с пищей вызывает снижение функции **β -клеток**, ослабленную реакцию на **пероральную** глюкозу. При этом сохраняется остаточная **инсулиновая** секреция, что является причиной устойчивости к **кетоацидозу**. Этот СД распространен в тех же тропических странах, начинается в возрасте 15-30 лет, протекает на фоне выраженного истощения, является инсулинзависимым (нередко **инсулинрезистентным**), отсутствует склонность к кетоацидозу.

Другие типы сахарного диабета, связанные с определенными синдромами и состояниями

1. Заболевания поджелудочной железы:

- **гемохроматоз** — генетически обусловленное повышение всасывания железа в кишечнике и отложение содержащих железо пигментов в органах и тканях, в т.ч. в поджелудочной железе, что повреждает **β -клетки** и ведет к развитию СД;
- **кистозный** фиброз поджелудочной железы;
- тяжело протекающие острые и хронические панкреатиты;
- травмы поджелудочной железы;
- рак поджелудочной железы (особенно хвоста, где преимущественно сосредоточены островки);
- резекция поджелудочной железы.

Все эти заболевания ведут к повреждению островков и нарушению секреции инсулина, обычно развивается ИЗСД.

2. Болезни гормональной этиологии:

- **феохромоцитома** — опухоль из **хромафинной** ткани **надпочечниковой** и **вненадпочечниковой** локализации, **секретирующая** в избытке **катехоламины**, которые обладают **контринсулярным** эффектом — стимулируют **глюконеогенез**, **гликогенолиз** и вызывают развитие СД;
- **соматостатинома** — опухоль из клеток, продуцирующих **соматостатин**, он **ингибирует** секрецию инсулина;
- **глюкагонома** — опухоль, секретирующая **глюкагон**, который обладает способностью стимулировать гликогенолиз и вызывать гипергликемию и СД;
- **болезнь** и **синдром Иценко-Кушинга** — **гиперкортицизм** (т.е. повышение функции коры надпочечников вследствие аденомы гипофиза или **кортикостеромы**), при этом в крови отмечается

высокий уровень **глюкокортикоидов**, которые стимулируют **глюконеогенез**, вызывают гипергликемию и СД;

- акромегалия — опухоль из **эозинофильных** клеток **аденогипофиза**, продуцирующая СТГ, обладающий **контринсулярным** эффектом (блокирует действие инсулина на углеводный и жировой обмен);
 - диффузный токсический зоб — характеризуется гиперпродукцией Т₃, Т₄, которые стимулируют **гликогенолиз**, **глюконеогенез**, распад белков и способствуют развитию СД;
 - повышение секреции эстрогенов и **прогестинов**, что снижает действие инсулина на уровне тканей и способствуют развитию СД;
3. *СД, вызванный приемом лекарственных и химических веществ:*
- гормонально-активных веществ (**соматотропина**, **преднизолон** и др. **глюкокортикоидных** средств, оральных контрацептивов);
 - диуретиков и гипотензивных веществ (**фуросемида**, **гипотиазида**, **гигротона**, **клофелина**, **бринальдикса**, **урегита**);
 - **химиотерапевтических** препаратов (**Л-аспарагиназы**, **циклофосфамида** и др.).
4. *Аномалии инсулина и его рецепторов:*
- дефект рецепторов инсулина — описан при врожденной **липидистрофии**, сочетающейся с вирилизацией; при **пигментно-сосочковой** дистрофии кожи (**acantosis nigricans**).
 - антитела к рецепторам инсулина в сочетании с другими иммунными нарушениями;
 - продукция аномального инсулина.
5. *Определенные генетические синдромы, связанные с развитием СД и нарушением толерантности к глюкозе:*
- синдром Альстрема — пигментная дегенерация сетчатки, ожирение, **нейросенсорная** глухота, сахарный диабет, **нефропатия**;
 - синдром Вернера (**прогерия** взрослых) — **ювенильная** катаракта, преждевременное поседение и облысение, **склеродермия**, атрофия подкожного жирового слоя, клювовидный нос, **гипогонадизм**, сахарный диабет, преждевременное развитие атеросклероза;
 - **липидистрофия врожденная** (синдром **Сейп-Лоуренса**) — генерализованное отсутствие жирового слоя, **инсулинорезистентный** диабет, отсутствие **кетоацидоза**, снижение СТГ в крови;
 - синдром **Прадера-Вилли** — гипотония, **гиподинамизм**, ожирение, умственная отсталость, сахарный диабет;
 - острая **интермиттирующая порфирия** и др.

6. **Цирроз печени (ЦП):** у 17% больных развивается СД. При ЦП усиливается разрушение инсулина в печени инсулиназой, а также усиливается действие **контринсулярных** гормонов.

Нарушение толерантности к глюкозе

Нарушение толерантности к глюкозе — **клинический** класс сахарного диабета, при котором отсутствуют клинические проявления, но имеются нарушения углеводного обмена в виде снижения толерантности к глюкозе.

Иногда наблюдаются фурункулез, зуд в области половых органов.

Для выявления нарушенной толерантности к глюкозе выполняют **глюкозо-толерантный** тест, т.е. определяют уровень гликемии в капиллярной крови натощак, а также через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Критерии сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе представлены в табл. 48.

Табл. 48. Критерии сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе

Классы сахарного диабета	Глюкоза капиллярной крови
Сахарный диабет	
натощак	> 6.7 ммоль/л (≥ 120 мг%)
через 2 ч после нагрузки глюкозой	>11.1 ммоль/л; (≥ 200 мг%)
Нарушенная толерантность к глюкозе	
натощак	< 6.7 ммоль/л (< 120 мг%)
через 2 ч после нагрузки глюкозой	>7.8-<11.1 ммоль/л; (≥140-<200 мг%)

Переход нарушенной толерантности к глюкозе (**НТГ**) в СД составляет 10-12%. Более чем у 25% лиц с НТГ и ожирением в течение 5 лет развивается ИНСД.

Классы статистического риска

Классы статистического риска включают лиц, практически здоровых, у которых отмечается нормальный тест на толерантность к глюкозе, **отсутствуют** клинические проявления СД, но имеется повышенный риск развития сахарного диабета.

Сюда относятся:

- предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе;
- для ИЗСД — обнаружение антител к островкам **поджелудочной** железы; однопойцевые близнецы от родителей, страдающих ИЗСД, **сибсы** больных ИЗСД, имеющих соответствующие **HLA-типы**;

- для ИНСД — однояйцевые близнецы от родителей, страдающих ИНСД, **сибсы** больных ИНСД;
- женщины, рожавшие детей весом более 4,5 кг;
- дети двух родителей, больных СД.

Диагностика сахарного диабета

Для диагностики *клинического сахарного диабета* используется оценка симптоматики болезни и определение глюкозы в капиллярной крови.

Согласно докладу Комитета экспертов ВОЗ «Сахарный диабет» существуют следующие *критерии диагностики сахарного диабета*:

- гликемия капиллярной крови натощак > 6,7 ммоль/л;
- гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой (75 г глюкозы в 200 мл воды) > 11/1 ммоль/л.

Исходя из вышеизложенного можно также считать, что если «случайно обнаруженная гликемия» в течение дня будет составлять 11 ммоль/л и **выше**, то это уже сахарный диабет.

Существуют экспресс-методы определения глюкозы в крови.

На индикаторные полоски (**декстростикс, рефлотест**) наклеивается **бумага**, пропитанная ферментом **глюкозооксидазой**. Для определения содержания глюкозы в крови наносят на бумагу 1 каплю крови. Через 1 мин индикаторную полоску промывают водой, просушивают фильтровальной бумагой и помещают в рефлектометр (**глюкометр**). На табло прибора регистрируется уровень гликемии в ммоль/л. При отсутствии **глюкометра** гликемию определяют по цветной калибровочной шкале, сравнивая с ней окраску, развившуюся на индикаторной полоске.

Если диагноз заболевания остается неясным или сомнительным, проводится *тест на толерантность к глюкозе*.

Тест не требует специальной подготовки, если пища содержит не менее 125 г углеводов в сутки. Если обследуемый получает меньшее количество, в течение 3 дней он должен потреблять по 130-150 г углеводов. Проба проводится после полного голодания в течение 10-14 ч, при этом воду не ограничивают.

У обследуемого берут **капиллярную** кровь из пальца для определения исходного содержания глюкозы. После этого он выпивает 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды в течение 5-15 минут. Вторую пробу крови берут через 2 ч **после** приема глюкозы, в отдельных случаях — через 1 ч. Во время пробы обследуемый не должен курить и выполнять физические нагрузки.

Определение глюкозы в моче. Глюкозу в моче можно определять в однократной порции и в суточном количестве. В моче здоровых людей глюкоза отсутствует, так как она полностью **реабсорбируется** в **канальцах**. Для больного сахарным диабетом **характерна глюкозурия** как в однократной, так и особенно в суточной **моче**.

Для качественного определения сахара в моче используют пробу **Ниландера**. К 2-3 мл фильтрованной мочи прибавляют 2-3 мл **реактива**, состоящего из 2 г висмута нитрата, 4 г **сегнетовой** соли и 100 мл 10% раствора едкого натра, полученную смесь кипятят 2 мин. При наличии глюкозы в моче вся жидкость окрашивается в черный цвет.

К простым качественным способам обнаружения сахара в моче относится **глюкозооксидазная проба** с использованием индикаторных полосок желтого цвета (биофан, **клинистикс** и др.), пропитанных **глюкозооксидазой, пероксидазой и ортолидином**. В присутствии глюкозы в моче бумажка окрашивается в синий цвет.

Количественно уровень глюкозы в моче определяется на полириметре или колориметрически, а также с помощью специальных полосок **«глюкотест»** или таблеток **«Клинистест»**, «клинистикс» и др. Таблетки содержат безводный меди сульфат и другие вещества. Эта проба основана на восстанавливающих свойствах глюкозы. В пробирку помещают 5 капель мочи, 10 капель воды и 1 таблетку «Клинистест». Под влиянием содержащихся в таблетке реактивов содержимое пробирки «закипает». Через 15 секунд после прекращения «кипения» оценивают окраску. Если глюкозы в моче нет, содержимое пробирки синего цвета, при наличии ее не более 5 г/л — темно-зеленого, 10 г/л — салатного, 20 г/л — рыжего, более 20 г/л — коричневого.

Существуют и другие экспресс-методы определения глюкозы в моче, аналогичные вышеизложенным.

Определение ацетона в моче. Для качественного определения в моче ацетона обычно используют пробу **Ланге**. Она основана на том, что ацетон дает фиолетовую окраску с натрия **нитропруссидом** в щелочной среде.

Несколько капель свежеприготовленного раствора натрия **нитропруссид** и 0.5 мл концентрированной уксусной кислоты добавляют в пробирку с 8-10 мл мочи, а затем осторожно по стенке пробирки настилают несколько миллиметров концентрированного раствора аммиака. При наличии ацетона на границе между обоими жидкостями в течение 3 мин. возникает фиолетовое кольцо.

Для определения ориентировочного содержания ацетона в моче можно также использовать индикаторные таблетки или полоски, меняющие окраску при нанесении на них 1-2 капель мочи, содержащей повышенное количество кетоновых тел.

В качестве экспресс-метода можно рекомендовать пробу **Лестраде**. На кончик ножа берут сухой реактив **Лестраде** (1 г натрия **нитропруссид**, 20 г аммония **сернокислого**, 20 г натрия карбоната безводного) и помещают на чистое предметное стекло. К порошку добавляют 1 каплю мочи. При наличии кетоновых тел появляется вишнево-красное окрашивание.

Определение С-пептида в крови. С-пептид секретируется и поступает в кровь в **эквивмолярных** соотношениях с инсулином и в отличие от последнего не подвергается разрушению в печени. По уровню С-пептида в крови можно судить о количестве **секретируемого** инсулина. С-пептид определяется **иммунорадиологическим** методом.

Ориентироваться на **определение уровня инсулина** в крови у больного **инсулинзависимым** сахарным диабетом нельзя, т. к. в ходе лечения инсулином к последнему образуются **антитела**, что приводит к завышению уровня инсулина, определяемого **иммунорадиологическим** методом.

Поэтому для суждения о секреции инсулина **β -клетками** необходимо определять уровень С-пептида в крови.

Содержание С-пептида в сыворотке крови в норме у мужчин 1.5-5.0 **мкг/л**, у женщин — 1.4-5.5 **мкг/л**.

Определение гликозилированного гемоглобина широко используется для диагностики сахарного диабета, так как этот показатель говорит о содержании глюкозы в эритроцитах в течение 3 мес. Повышение HbA_{1c} говорит о том, что в течение последних 3 мес были эпизоды гипергликемии, **следовательно**, есть сахарный диабет. В норме содержание HbA_{1c} составляет 4-6% от общего гемоглобина.

Определение фруктозамина в крови. Фруктозамин — **гликозилированный** белок. В норме его содержание в крови составляет 2-2.8 **ммоль/л**. Он отражает гликемию за последние 1-3 недели. При сахарном диабете содержание его значительно повышается. Для диагностики СД определяют **гликозилированные** белки в волосах по уровню в них фруктозамина, количество его возрастает по сравнению с нормой параллельно содержанию HbA_{1c}. 1 см волос от корня дает информацию о гликемии за 1 мес, 4 см — за последние 4 мес.

Определение содержания ферритина и трансферрина в сыворотке крови. Для сахарного диабета характерно повышение содержания ферритина и снижение содержания трансферрина в крови. Изменения коррелируют с уровнем гликозилированного гемоглобина в крови и помогают достаточно рано установить диагноз СД.

Для диагностики СД предложено также определять **гликозилированный альбумин** (контроль гликемии за предыдущие 7 дней), **гликозилированный фибриноген** (отражает гликемию за предыдущие 4 дня).

Дифференциальный диагноз при сахарном диабете

Сахарный диабет следует дифференцировать от почечного диабета, **ренальной глюкозурии** и несахарного диабета, а также от алиментарной гипергликемии.

Почечный диабет — генетический дефект ферментов **гексокиназы** и щелочной **фосфатазы**, обеспечивающих **реабсорбцию** глюкозы в почках.

Почечный диабет характеризуется следующими признаками:

- **нормогликемия**, нормальный **глюкозотолерантный** тест;
- **глюкозурия**, обычно незначительная;
- отсутствуют симптомы и осложнения, присущие СД;
- нет ацетона в моче;
- течение пожизненное, благоприятное;
- иногда может перейти в СД.

Ренальная глюкозурия обусловлена понижением почечного порога для глюкозы, бывает при пиелонефритах, **гломерулонефритах**, отравлениях цианидами, у беременных, при лечении **глюкокортикоидами**. При этих состояниях гликемия и глюкозотолерантный тест нормальные, в моче определяется глюкоза, **ацетонурии** нет.

Дифференциальная диагностика с несхарным диабетом представлена в табл. 49.

Табл. 49. Сравнительная характеристика сахарного и несхарного диабета

Характеристика	Сахарный диабет	Несхарный диабет
Суть болезни	Инсулиновая недостаточность	Относительный или абсолютный дефицит АДГ
Жажда	+	+
Сухость во рту	+	+
Поллиурия	+	+
Похудание	±	+
Глюкоза в крови	Увеличена	Нормальная
Относительная плотность мочи	Значительно увеличена	Низкая (иногда до 1.001-1.003 кг/л)
Ацетонурия	+	-
Тест на толерантность к глюкозе	Патологический	Нормальный

Формулировка диагноза

В формулировке диагноза должны быть указаны тип СД, фаза компенсации, субкомпенсации или декомпенсации, а также наличие осложнений.

Примеры формулировки диагноза

1. **Инсулинзависимый** сахарный диабет (или сахарный диабет I типа) средней **тяжести**, декомпенсация. Диабетическая **полинейропатия**.
2. Инсулинзависимый сахарный диабет, тяжелая форма, декомпенсация (**кетоацидоз**).

3. **Инсулинзависимый** сахарный диабет, тяжелая форма, декомпенсация. Диабетическая ретинопатия, **пролиферативная** стадия. Диабетическая **полинейропатия**. Диабетическая **нефропатия**, клинически выраженная стадия, ХПН, **интермиттирующая** стадия.
4. Инсулинзависимый сахарный диабет, тяжелая форма, декомпенсация. **Микроангиопатия** ног. Гангрена I пальца левой стопы.
5. **Инсулиннезависимый** сахарный диабет средней тяжести, декомпенсация. Начинаяющаяся катаракта обоих глаз. **Облитерирующий** атеросклероз магистральных артерий ног.
6. Хронический панкреатит. **Панкреатогенный** Инсулинзависимый сахарный диабет средней тяжести, компенсированный.
7. Болезнь **Иценко-Кушинга**. Стероидный Инсулинзависимый сахарный диабет средней тяжести, компенсированный.
8. Нарушенная толерантность к глюкозе. Алиментарное ожирение II ст.
9. Инсулиннезависимый сахарный диабет средней тяжести, фаза компенсации. Хронический пиелонефрит, фаза ремиссии, без нарушения функции почек.

В случае смерти больного диагноз сахарного диабета как основного заболевания может быть выставлен, если смерть наступила от одной из диабетических ком (**гиперкетонемической, гиперосмолярной, гиперлактоцидемической, гипогликемической**), **нефропатии** (ХПН) и диабетической гангрены. Во всех остальных случаях на первое место выставляется заболевание, ставшее причиной смерти, например пневмония, ИБС (острый инфаркт **миокарда**), **ишемический** инсульт (атеросклероз мозговых артерий) и др.

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У больных сахарным диабетом могут встречаться следующие виды ком: **гипергликемическая гиперкетонемическая; гипергликемическая некетонемическая (гиперосмолярная); гипергликемическая гиперлактоцидемическая; гипогликемическая.**

Гипергликемическая гиперкетонемическая кома

Гипергликемическая гиперкетонемическая кома — грозное осложнение сахарного диабета, являющееся следствием резко выраженной **инсулиновой** недостаточности и снижения утилизации глюкозы тканями, что приводит к тяжелейшему **кетозу**, нарушению всех видов обмена **веществ**, расстройству функции всех органов и систем, в первую очередь нервной системы и потере сознания.

Этиологические факторы

1. Несвоевременное распознавание **сахарного** диабета и отсутствие **инсулинотерапии**.
2. Недостаточное введение инсулина больному сахарным диабетом.
3. Смена препарата инсулина, использование малоэффективного инсулина.
4. Временное прекращение инсулинотерапии.
5. Увеличение потребности в инсулине, обусловленное беременностью, **интеркуррентными** инфекциями или другими заболеваниями, отравлением, хирургическими вмешательствами, травмой, длительным назначением **глюкокортикоидов**, диуретиков, нервно-эмоциональным **или** физическим перенапряжением.
6. Грубое нарушение диеты, неконтролируемое употребление легко всасывающихся углеводов и жиров.

Патогенез

1. *Гиперсекреция **контринсулярных** гормонов.*
В условиях выраженного дефицита инсулина при **гиперкетонемической** коме блокируется поступление глюкозы в мышцы и жировую ткань, снижается уровень глюкозы в клетках, ткани испытывают «энергетический голод». В связи с этим включаются механизмы, приводящие к компенсаторному увеличению гликемии с дальнейшим повышением ее до **неконтролируемого** уровня: наблюдается гиперсекреция контринсулярных гормонов — **соматотропина, глюкагона, кортизола, адреналина**.
2. *Гиперактивация **гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза**.*
Под влиянием гиперсекреции контринсулярных гормонов стимулируются **гликогенолиз, глюконеогенез**, образуется чрезвычайно много глюкозы, развивается выраженная гипергликемия, но в связи с дефицитом инсулина глюкоза **не может** проникнуть в клетки тканей и включиться в процесс образования энергии, клетки продолжают испытывать энергетический дефицит («голод среди **изобилия**»). Для обеспечения клеток энергией и под влиянием избытка контринсулярных гормонов активируется **липолиз**, жиры расщепляются до свободных жирных кислот (**СЖК**), которые становятся источником энергии для мышц; кетоновые тела также образуются из СЖК и в определенной мере становятся источником энергии для головного **мозга**. Однако в условиях дефицита инсулина происходит чрезмерное образование кетоновых тел из СЖК, развивается **кетоацидоз**.
3. *Чрезмерное накопление кетоновых тел в крови, развитие **кетоацидоза**.*

В норме кетоновые тела образуются в небольшом количестве, их концентрация в крови не превышает 100 **мкмоль/л**, в моче обнаруживаются лишь следы кетоновых тел. При развитии **гиперкетонемической** комы в печени синтезируется огромное количество кетоновых тел (до 1000 **ммоль в сутки**), что превышает возможности их утилизации и выведения почками. Экскреция кетоновых тел с мочой резко снижается в связи с развивающейся **олигоурией** или анурией. Все **эти** процессы приводят к **гиперкетонемии**, а затем к **кетоацидозу**.

4. *Тяжелые электролитные нарушения и нарушения водного баланса.* В патогенезе **гиперкетонемической** комы огромное значение имеют нарушения электролитного обмена, выражающиеся в дефиците калия (300-1000 **ммоль**), натрия (**400-500 ммоль**), хлора (350 **ммоль**), магния (25-50 **ммоль**), кальция и фосфора (50-100 **ммоль**). Кроме того, развивается выраженное обезвоживание, дефицит жидкости может составить 4-8 л.

5. *Тяжелые нарушения функции всех органов и систем.* Вышеизложенные патогенетические факторы (энергетический дефицит, **обезвоживание**, **кетоацидоз**, электролитные нарушения) приводят в дальнейшем к нарушениям функции сердечно-сосудистой и нервной систем, печени, почек, а также к развитию синдрома диссеминированного **внутрисосудистого** свертывания крови и в конечном итоге к потере сознания.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что недостаточность инсулина и повышенная секреция **контринсулярных** гормонов являются основной причиной следующих тяжелых метаболических нарушений при гиперкетонемической коме:

- гипергликемии;
- клеточной дегидратации и внутриклеточной **гипокалиемии**;
- **глюкозурии** с осмотическим диурезом и дефицитом ионов натрия, калия, кальция, фосфора, магния, хлора;
- **липолиза** и **гиперлипидемии**;
- метаболического ацидоза.

Клиническая картина

Гиперкетонемическая кома развивается медленно, в течение 1.5-2 дней и более. Однако при острых инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, различных тяжелых интоксикациях может развиваться значительно быстрее.

С клинической точки зрения можно выделить три последовательно развивающиеся и сменяющие друг друга стадии комы:

1. Стадия умеренного **кетоацидоза**.
2. Стадия гиперкетонемической **прекомы**.
3. Стадия гиперкетонемической комы.

В стадии умеренного **кетацидоза** основная **клиническая** симптоматика следующая:

- сознание сохранено, но **могут** отмечаться вялость и некоторая сонливость;
- жалобы на общую слабость, сонливость, утомляемость, снижение аппетита, тошноту, неопределенные боли в животе, жажду, сухость во рту, учащенное мочеиспускание, шум в **ушах**, головную боль;
- кожа сухая, определяется выраженная сухость языка и слизистой полости рта, губ;
- в выдыхаемом воздухе ощущается запах ацетона;
- **мышцы гипотоничны**;
- пульс частый, тоны сердца **приглушены**, могут быть аритмичны;
- лабораторные данные: гипергликемия до 18-20 ммоль/л; **кетонемия** до 5.2 ммоль/л; **кетонурия** (кетоновые тела в моче слабopоложительные или положительные); водно-электролитный баланс существенно не нарушается, однако у многих больных возможна незначительная **гиперкалиемия** (за счет выхода калия из клеток); кислотно-щелочное равновесие существенно не нарушено (рН крови не ниже 7.3).

Ранняя диагностика и своевременное лечение способствуют предупреждению перехода умеренного кетацидоза в **гиперкетонемическую прекому**, которая опасна для жизни больного.

Гиперкетонемическая прекома — состояние нарастающего кетацидоза и **резчайшего** обострения всех симптомов сахарного диабета. Клиническая симптоматика **гиперкетонемической прекомы** следующая:

- сознание сохранено, больной правильно ориентирован во времени, в пространстве, однако вял, заторможен, сонлив, на все вопросы отвечает не сразу, односложно, монотонно, тихим, невнятным голосом;
- жалобы на **резчайшую** слабость, жажду, сухость во рту, резко выраженную тошноту, нередко рвоту (иногда даже «кофейной гущей» в связи с резко выраженными **ангиопатиями** желудка, эрозивным гастритом), полное отсутствие аппетита, боли в животе разлитого характера, боли в области сердца, головную боль, снижение зрения, одышку, частые позывы на мочеиспускание;
- кожа сухая, шершавая, на ощупь холодная;
- лицо **осунувшееся**, черты лица заостренные, глаза запавшие, глазные яблоки мягкие, в области щек выраженная гиперемия кожи — диабетический румянец;
- губы и язык **сухие**, губы потрескавшиеся, в углах рта **заседы**;
- тонус мышц резко снижен;

- дыхание глубокое, шумное (дыхание **Куссмауля**), с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе;
- пульс **частый**, малого наполнения, нередко аритмичный, артериальное давление снижено, тоны сердца глухие, возможен ритм галопа, иногда аритмии;
- живот несколько втянут, в дыхании участвует ограниченно, возможна болезненность при пальпации в различных отделах (иногда разлитая болезненность), может определяться **резистентность** брюшной стенки при пальпации (картина диабетического псевдоперитонита) (табл. 50);
- сухожильные рефлексы снижены;
- лабораторные данные: в общем анализе крови — **нейтрофильный лейкоцитоз** со сдвигом влево, увеличение СОЭ; в общем анализе мочи — альбуминурия, **цилиндрурия**, микрогематурия, (даже если до развития комы этих изменений не было), в большом количестве определяются кетоновые тела, **глюкозурия**; гипергликемия достигает величин 20-30 ммоль/л, **осмолярность** плазмы повышается до 320 мосм/л, существенно **нарушается** электролитный баланс, что проявляется **гипонатриемией** (менее 120 ммоль/л), **гипокалиемией** (менее 4 ммоль/л); в крови повышается количество мочевины, **креатинина** (за счет катаболизма белков); мочевого синдрома и накопление в крови азотистых соединений особенно выражены у больных с диабетической **нефропатией**;
- нарушение кислотно-щелочного равновесия проявляется развитием метаболического ацидоза — рН крови колеблется от 7.35 до 7.1.

Если в **прекоматозном** состоянии больному не оказать помощь, в течение 1-2 ч развивается полная **кетоацидотическая** кома.

Очень важно помнить, что в зависимости от преобладания в **клинике** гиперкетонемической прекомы тех или иных симптомов, различают следующие ее **клинические варианты**:

- сердечно-сосудистый или **колаптоидный** вариант (в клинике на первый план выступают явления сосудистого коллапса и **сердечно-сосудистой** недостаточности — цианоз, тахикардия, одышка, нарушения сердечного ритма в виде **экстрасистолии**, мерцательной аритмии); перечисленные явления могут имитировать картину острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии;
- абдоминальный вариант (в клинической картине на первый план выступают тошнота, **рвота**, нередко «кофейной **гущей**», боли в животе в **связи** с атонией и перерастяжением кишечника, напряжение **мышц живота**); подобная картина может **имитировать** клинику «острого живота», по поводу чего иногда производятся оперативные вмешательства, что резко ухудшает

состояние больного; в некоторых случаях ошибочно диагностируются острый гастроэнтерит, **пищевая токсикоинфекция**;

- почечный вариант (на первый план выступают **олигоанурические** явления с выраженным мочевым синдромом — **протеинурия, гематурия, цилиндурия, гипонизостенурия** при **отсутствии** выраженной **глюкозурии** и **кетонурии** в связи с пониженной **клубочковой** фильтрацией; возможно даже развитие анурии и ОПН с нарастающей азотемией); такое течение **кетоацидоза** наблюдается обычно у больных с диабетической **нефропатией** и может неправильно расцениваться как острый гломеруло-**нефрит** с ОПН;
- **энцефалопатический** вариант (характеризуется клиникой острого нарушения мозгового кровообращения, что обусловлено недостаточным кровоснабжением головного мозга, интоксикацией, мелкоочечными кровоизлияниями, отеком мозга), нередко эта симптоматика доминирует, особенно у лиц пожилого возраста с атеросклерозом церебральных **артерий** и диагноз **гиперкетонемической** прекомы выставляется несвоевременно.

Гиперкетонемическая кома — самая тяжелая степень диабетического кетоацидоза, проявляющаяся полной потерей сознания. Клиническая **картина**:

- сознание полностью утрачено;
- **шумное** дыхание **Куссмауля** с выраженным запахом ацетона в выдыхаемом воздухе;
- резкая сухость **кожи**, языка, губ, слизистой полости рта, **тургор** и эластичность кожи резко снижены;
- кожа холодная, температура тела снижена;
- зрачки сужены;
- тонус мышц снижен, сухожильные, **периостальные** рефлексы резко снижены **или** даже полностью отсутствуют;
- пульс **учащенный**, нитевидный, аритмичный, артериальное давление резко снижено, может совсем не определяться при очень тяжелом состоянии;
- тоны сердца очень глухие, нередко аритмичны, может выслушиваться ритм галопа;
- живот слегка вздут, брюшная стенка может быть резистентна или напряжена, при пальпации определяется плотная, увеличенная печень;
- мочеиспускание произвольное, может быть **олигурия** или даже анурия;
- лабораторные данные: общий анализ крови характеризуется **нейтрофильным** лейкоцитозом со сдвигом формулы влево, увеличением СОЭ; изменения в общем анализе мочи такие же, как в **прекоме**; **гликемия**, как **правило**, превышает 30 ммоль/л; повышено содержание в крови мочевины и **креатинина**; реги-

стрируется выраженная **гипокалиемия**, **гипонатриемия**; имеется выраженный метаболический ацидоз (**pH** крови снижается до 7.1 и ниже); в моче выраженная **ацетонурия**, **глюкозурия**; имеется **гиперкетонемия**.

Табл. 50. *Дифференциальная диагностика истинного «острого живота» и прекоматозного диабетического псевдоперитонита*

Признаки	Диабетический псевдоперитонит	Истинный «острый живот»
Начало заболевания	Постепенное	Чаще острое
Возраст больного	Чаще юношеский, средний	Любой
Жажда	Выражена значительно	Менее выражена
Сухость во рту	Значительная	Менее выражена
Сознание	Спутанное, ступор, кома	Ясное, заторможенное в терминальном состоянии
Кожа	Сухая, холодная	Влажная
Дыхание	Шумное, глубокое (Куссмауля)	Может быть учащено
Запах ацетона изо рта	Всегда	Не характерен
Цвет лица	Гиперемия или цианоз	Бледность
Тонус глазных яблок	Понижен	Не изменен
Артериальное давление	Гипотензия	Чаще без изменений
Пульс	Тахикардия	Брадикардия или тахикардия (при гипертермии)
Вздутие живота	Как правило, чаще в эпигастрии	Редко (при динамической кишечной непроходимости)
Боль в животе	Без четкой локализации	Чаще имеет четкую локализацию
Шум глоска в брюшной полости	Как правило	Как исключение
Напряжение мышц живота	Выражено на высоте вдоха	Рефлекторное, стойкое
Ректальное или вагинальное исследование	Безболезненно	Болезненно
Симптом Щетки на	Положительный без четкой локализации	Резко положительный, имеет четкую локализацию
Температура тела	Нормальная или понижена	Чаще повышена
Гипергликемия	Всегда высокая (23.8-33.0 ммоль/л и более)	Не характерна , всегда нормогликемия
Лейкоцитоз	Выраженный	Умеренный
Диурез	Полиурия	Олигурия или не изменен
Ацетонурия	Резко выражена	Как исключение, слабо положительная при тяжелой интоксикации
Изменения анализа мочи	Протеинурия, цилиндурия, микрогематурия	Не характерны
Ацидоз	Характерен	Нехарактерен
Лапароскопия	Точечные кровоизлияния на брюшине	Воспаление брюшины, фибрин, выпот

Значительное снижение рН крови имеет плохое прогностическое значение, показатель рН ниже 6.8 свидетельствует о состоянии, несовместимом с жизнью, во многом это объясняется тем, что ацидоз подавляет **сосудодвигательный** центр, снижает **тонус** гладких мышц артериальной стенки и способствует развитию коллапса, уменьшает сократительную способность миокарда.

Патогенез *потери сознания* при **гиперкетонемической** коме:

- токсическое действие на мозг избытка кетоновых тел;
- ацидоз цереброспинальной жидкости, внутриклеточный ацидоз в ЦНС;
- дегидратация клеток мозга;
- **гиперосмолярность** внутриклеточного пространства в ЦНС;
- гипоксия ЦНС вследствие снижения **2,3-дифосфоглицерата** и повышения уровня **гликозилированного** гемоглобина;
- снижение содержания **γ-аминомасляной** кислоты в ЦНС.

Гипергликемическая неациidotическая гиперосмолярная кома

Гипергликемическая гиперосмолярная кома — грозное осложнение сахарного диабета, являющееся следствием дефицита инсулина, характеризующееся дегидратацией, гипергликемией, **гиперосмолярностью**, приводящее к тяжелым нарушениям функции органов и систем и потере сознания, отличающееся отсутствием **кетонацидоза**.

Гиперосмолярная кома чаще встречается у лиц пожилого возраста, страдающих **инсулиннезависимым** сахарным диабетом на фоне недостаточного лечения или при нераспознанном ранее заболевании, как правило, на фоне действия перечисленных ниже этиологических факторов комы.

Этиологические факторы

1. Избыточное употребление углеводов внутрь или внутривенное **введение** больших **количеств** глюкозы.
2. Все причины, ведущие к дегидратации: избыточное употребление мочегонных средств; поносы и рвота любого происхождения (**острые инфекционные** и неинфекционные гастроэнтериты, пищевая **токсикоинфекция**, острый панкреатит, стеноз привратника); пребывание в **условиях** жаркого климата, работа в горячих цехах, что **сопровождается** выраженной потливостью.
3. **Инфекционно-воспалительные** процессы (пневмония, пиелонефрит и др.).
4. Инфаркт **миокарда**.
5. Обширные **ожоги**.

6. Массивные кровотечения.
7. Гемодиализ или **перитонеальный** диализ.

Патогенез

Пусковыми механизмами в развитии **гиперосмолярной** комы являются гипергликемия и дегидратация. Гипергликемия сопровождается **глюкозурией** и **полиурией**. Потеря жидкости происходит не только вследствие осмотического диуреза, но и в результате снижения **канальцевой реабсорбции**, а также уменьшения секреции антидиуретического гормона. Усиленный диурез вызывает внутриклеточную и внеклеточную дегидратацию и уменьшение кровотока во внутренних органах, в том числе почках. Развивается **дегидратационная гиповолемия**, вследствие чего увеличивается секреция **альдостерона** и происходит задержка ионов натрия в крови. Из-за снижения почечного кровотока выведение натрия затрудняется. Дегидратация сопровождается стазом форменных элементов крови, агрегацией **тромбоцитов**, эритроцитов, гиперкоагуляцией. **Гипернатриемия** способствует образованию мелких точечных кровоизлияний в головном мозге. В условиях гипергликемии и дегидратации резко возрастает **осмолярность** крови, что сопровождается **внутримозговыми** и **субдуральными** кровоизлияниями. Характерной особенностью гиперосмолярной комы является отсутствие **кетоацидоза**. Это объясняется наличием некоторого количества эндогенного инсулина, достаточного для торможения **липолиза** и **кетогенеза**.

Таким образом, патогенез гиперосмолярной комы составляют следующие основные механизмы:

- дегидратация;
- гипергликемия;
- **гиперосмолярность**;
- **гипернатриемия**;
- гиперкоагуляция.

Клиническая картина

Гипергликемическая гиперосмолярная кома развивается постепенно, в течение **5-10**, иногда 14 дней, таким образом, имеется длительный прекоматозный период. В **прекоме** больные жалуются на сильную жажду, сухость во рту, нарастающую общую слабость, частое, обильное мочеиспускание, сонливость, уже в **прекоматозном** состоянии кожа становится сухой, **тургор** и эластичность ее резко снижаются. В **состоянии** комы симптоматика следующая:

- сознание полностью утрачено;
- **кожа, губы**, язык очень сухие, тургор кожи резко снижен, черты лица заострившиеся, глаза запавшие, глазные яблоки мягкие, возможен отек мошонки;

- время от времени могут быть **эпилептиформные судороги**;
 - у $1/3$ больных наблюдается лихорадка;
 - постоянным симптомом является одышка, но нет дыхания **Куссмауля** и отсутствует запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
 - пульс частый, слабого наполнения, нередко аритмичный, тоны сердца **глухие**, иногда аритмичны; АД резко снижено;
 - живот мягкий, безболезненный;
 - часто отмечаются различные неврологические проявления: патологические рефлексы, нистагм, параличи, эпилептиформные припадки, что в большинстве случаев приводит к ошибочной диагностике **церебро-васкулярных** заболеваний с нарушением мозгового кровообращения;
 - частым осложнением **гиперосмолярной** комы являются тромбозы артерий и вен;
 - при **прогрессировании** почечной недостаточности наблюдаются **олигурия** и гиперазотемия;
 - лабораторные данные: гипергликемия ($SO-80$ ммоль/л, иногда более); **гиперосмолярность** ($400-500$ мосм/л); **гипернатриемия** (более 150 ммоль/л); увеличение содержания мочевины в крови; общий анализ крови характеризуется увеличением уровня гемоглобина, повышением **гематокрита** (за счет сгущения крови), лейкоцитозом; общий анализ мочи характеризуется **глюкозурией**, иногда альбуминурией, отсутствием ацетона в моче.
- Осмолярность** крови рассчитывается по формуле:

$$\text{Осмолярность крови (мосм/л)} = 2 \times \{\text{уровень натрия в крови (ммоль/л)} + \text{уровень калия в крови (ммоль/л)} + \text{уровень гликемии (ммоль/л)} + \text{уровень мочевины в крови (ммоль/л)}\}$$

В норме Осмолярность крови не превышает 320 мосм/л;

- рН крови и уровень бикарбонатов нормальные.

Гиперлактацидемическая кома

Гипергликемическая Гиперлактацидемическая кома — осложнение сахарного диабета, развивающееся вследствие дефицита инсулина и накопления в крови большого количества молочной кислоты, что ведет к тяжелому ацидозу и потере сознания.

Этиологические факторы

1. Инфекционные и воспалительные заболевания.
2. **Гипоксемия** вследствие дыхательной и сердечной недостаточности различного **генеза** (хронический **обструктивный** бронхит, бронхиальная астма, врожденные пороки сердца, недостаточность кровообращения и т.д.).

3. Хронические заболевания печени с печеночной **недостаточностью**.
4. Хронические заболевания почек с **ХПН**.
5. Массивные кровотечения.
6. Острый инфаркт миокарда.
7. Хронический **алкоголизм**.
8. Лечение **бигуанидами** (при поражениях печени и почек даже терапевтическая доза **бигуанидов** может вызвать развитие **лактацидоза** в результате их кумуляции в организме).

Патогенез

В основе патогенеза **гиперлактацидемической** комы, как правило, лежит гипоксия. В условиях гипоксии и **гипоксемии** происходит активация анаэробного гликолиза с накоплением избытка молочной кислоты. В результате дефицита инсулина снижается **активность фермента пируватдегидрогеназы**, который способствует переходу **пировиноградной** кислоты в **ацетил-КоА**. Вместо этого происходит превращение пировиноградной кислоты в **лактат**, что усугубляет состояние ацидоза. Одновременно в условиях гипоксии тормозится **ресинтез лактата** в гликоген.

Патогенез **гиперлактацидемии** при лечении бигуанидами связан с нарушением прохождения пировиноградной кислоты через мембраны митохондрий и ускорением ее превращения в лактат. В норме молочная кислота быстро поступает из крови в **печень**, где из нее образуется гликоген. Но при гиперлактацидемической коме образование молочной кислоты происходит в избыточном количестве, превышающем возможности ее использования печенью для синтеза гликогена.

Клиническая картина

Гиперлактацидемическая кома развивается быстро, однако в ряде случаев удается установить ее предшественники — **диспептические** расстройства, боли в мышцах, **стенокардитические** боли. Основные симптомы комы следующие:

- сознание полностью утрачено;
- кожа бледная, иногда с **цианотичным** оттенком (особенно при наличии сердечно-легочной патологии, сопровождающейся гипоксией);
- дыхание Куссмауля без запаха ацетона в выдыхаемом воздухе;
- пульс частый, слабого наполнения, иногда аритмичный. Выраженный ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего снижается артериальное давление и иногда развивается коллапс;

- время от времени могут быть **эпилептиформные** судороги;
 - у $1/3$ больных наблюдается лихорадка;
 - постоянным симптомом является одышка, но нет дыхания **Куссмауля** и отсутствует запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
 - пульс частый, слабого наполнения, нередко **аритмичный**, тоны сердца глухие, иногда аритмичны; АД резко снижено;
 - живот мягкий, безболезненный;
 - часто отмечаются различные неврологические проявления: патологические рефлексы, нистагм, параличи, эпилептиформные припадки, что в большинстве случаев приводит к ошибочной диагностике **церебро-васкулярных** заболеваний с нарушением мозгового кровообращения;
 - частым осложнением **гиперосмолярной** комы являются тромбозы артерий и вен;
 - при **прогрессировании** почечной недостаточности наблюдаются **олигурия** и гиперазотемия;
 - лабораторные данные: гипергликемия (50-80 ммоль/л, иногда более); **гиперосмолярность** (400-500 мосм/л); **гипернатриемия** (более 150 ммоль/л); увеличение содержания мочевины в крови; общий анализ крови характеризуется увеличением уровня гемоглобина, повышением **гематокрита** (за счет сгущения крови), лейкоцитозом; общий анализ мочи характеризуется **глюкозурией**, иногда альбуминурией, отсутствием ацетона в моче.
- Осмолярность** крови рассчитывается по формуле:

$$\text{Осмолярность крови (мосм/л)} = 2 \times \{ \text{уровень натрия в крови (ммоль/л)} + \text{уровень калия в крови (ммоль/л)} + \text{уровень гликемии (ммоль/л)} + \text{уровень мочевины в крови (ммоль/л)} \}$$

В норме Осмолярность крови не превышает 320 мосм/л;

- рН крови и уровень бикарбонатов нормальные.

Гиперлактацидемическая кома

Гипергликемическая Гиперлактацидемическая кома — осложнение сахарного диабета, развивающееся вследствие дефицита инсулина и накопления в крови большого количества молочной кислоты, что ведет к тяжелому ацидозу и потере сознания.

Этиологические факторы

1. Инфекционные и воспалительные заболевания.
2. **Гипоксемия** вследствие дыхательной и сердечной недостаточности различного **генеза** (хронический **обструктивный** бронхит, бронхиальная астма, врожденные пороки сердца, недостаточность кровообращения и т.д.).

3. Хронические заболевания печени с печеночной недостаточностью.
4. Хронические заболевания почек с **ХПН**.
5. Массивные кровотечения.
6. Острый инфаркт миокарда.
7. Хронический алкоголизм.
8. Лечение **бигуанидами** (при поражениях печени и почек даже терапевтическая доза **бигуанидов** может вызвать развитие **лактатацидоза** в результате их кумуляции в организме).

Патогенез

В основе патогенеза **гиперлактацидемической** комы, как правило, лежит гипоксия. В условиях гипоксии и **гипоксемии** происходит активация анаэробного гликолиза с накоплением избытка молочной **кислоты**. В результате дефицита инсулина снижается **ак**-тивность фермента **пируватдегидрогеназы**, который способствует переходу **пировиноградной** кислоты в **ацетил-КоА**. Вместо этого происходит превращение пировиноградной кислоты в **лактат**, что усугубляет состояние ацидоза. Одновременно в условиях гипоксии тормозится **ресинтез лактата** в гликоген.

Патогенез **гиперлактацидемии** при лечении бигуанидами связан с нарушением прохождения пировиноградной кислоты через мембраны митохондрий и ускорением ее превращения в лактат. В норме молочная кислота быстро поступает из крови в печень, где из нее образуется гликоген. Но при гиперлактацидемической коме образование молочной кислоты происходит в избыточном количестве, **превышающем** возможности ее использования печенью для синтеза гликогена.

Клиническая картина

Гиперлактацидемическая кома развивается быстро, однако в ряде случаев удается установить ее предшественники — **диспептические** расстройства, боли в мышцах, **стенокардитические** боли. Основные симптомы комы следующие:

- сознание полностью утрачено;
- кожа бледная, иногда с **цианотичным** оттенком (особенно при наличии сердечно-легочной патологии, сопровождающейся гипоксией);
- дыхание Куссмауля без запаха ацетона в выдыхаемом воздухе;
- пульс частый, слабого наполнения, иногда аритмичный. Выраженный ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего снижается артериальное давление и иногда развивается коллапс;

- живот **вначале** мягкий, не напряжен, по мере нарастания ацидоза усиливаются **диспептические** расстройства (вплоть до выраженной рвоты), могут появиться боли в животе;
- может наблюдаться двигательное беспокойство;
- лабораторные признаки: увеличение содержания молочной кислоты в крови (более 2 **ммоль/л**), умеренная гипергликемия (12–16 **ммоль/л**) или **нормогликемия**, снижение резервной щелочности (ниже 50%); уменьшение бикарбонатов крови (ниже 2 **ммоль/л**), сдвиг pH крови в кислую сторону, **глюкозурия**, отсутствие **ацетонурии**.

Возможно сочетание **лактацидоза** с **кетоацидозом** или **гиперосмолярным** состоянием.

Гипогликемическая кома

Гипогликемическая кома — кома, развивающаяся вследствие резкого снижения содержания глюкозы в крови и выраженного энергетического дефицита в головном мозге.

Этиология

1. Передозировка инсулина или **пероральных гипогликемизирующих** препаратов (производных **сульфанилмочевины**, **бигуанидов**).
2. Несвоевременный прием пищи после инъекции инсулина или прием пищи с недостаточным содержанием углеводов.
3. Повышение чувствительности к инсулину у больного сахарным диабетом (при диабетической **нефропатии**, употреблении алкоголя, снижении функции **надпочечников**, снижении **инсулин-инактивирующей** способности печени).
4. Компенсаторный **гиперинсулинизм** на ранних стадиях сахарного диабета.
5. Интенсивная физическая нагрузка.
6. Прием **салицилатов**, **β-адреноблокаторов** на фоне **инсулинотерапии** или лечения **пероральными сахароснижающими** средствами.

Патогенез

В основе развития **гипогликемической** комы лежит снижение утилизации глюкозы клетками ЦНС и выраженный энергетический дефицит. Свободная глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга. Недостаток глюкозы сопровождается снижением потребления кислорода клетками ЦНС даже при достаточном насыщении крови кислородом. В первую очередь от гипогликемии страдает кора головного мозга, затем — подкорковые структуры, мозжечок, а в конечном итоге нарушается функция продолговатого мозга. Гипогликемия стимулирует **симпто-адреналовую** систему, что приводит к выбросу в кровь больших

количеств **катехоламинов** и вызывает соответствующую вегетативную симптоматику. Для компенсаторного увеличения содержания глюкозы в крови происходит выброс в кровь **контринсулярных** гормонов — **соматотропина, глюкагона, кортизола**.

Длительная гипогликемия и гипоксия мозга сопровождается не только **функциональными**, но и морфологическими изменениями, вплоть до отека и некроза отдельных участков головного мозга.

Клиническая картина

Гипогликемическая кома, в отличие от **гиперкетонемической** развивается быстро, в течение нескольких минут, однако в развитии **гипогликемической** комы можно выделить **прекоматозный** период.

Клиника гипогликемической прекомы имеет следующие основные симптомы:

- внезапное появление резкой слабости, чувства голода, потливости, головокружения, сердцебиения, у пожилых людей возможно появление болей в области сердца, появляется дрожание **рук**, онемение губ и языка, двоение в глазах;
- кожа становится влажной;
- появляются изменения психики по типу алкогольного опьянения или психоза с **галлюцинациями**, бредом, буйством, дезориентацией во времени, пространстве, лицах, уже в **прекоматозном** состоянии возможно появление судорог.

Клиника гипогликемической комы имеет следующие симптомы:

- сознание утрачено;
- кожа влажная;
- тонус мышц высокий, наблюдаются судороги;
- сухожильные рефлексы **высокие**;
- зрачки расширены;
- дыхание обычное, запаха ацетона изо рта нет;
- пульс и артериальное давление нормальные;
- живот безболезнен, не напряжен;
- по мере **прогрессирования** гипогликемической комы и вовлечения в процесс продолговатого мозга наблюдается **арефлексия**, снижение тонуса мышц, прекращается обильное потоотделение, нарушается дыхание (появляется дыхание **Чейн-Стокса**), падает АД, нарушается ритм сердца, наконец происходит остановка дыхания;
- опасным для жизни состоянием, сопровождающим гипогликемию, является отек головного мозга, который проявляется **менингеальными** симптомами, рвотой, повышением температуры тела, нарушением дыхания, сердечными аритмиями.

Последствия гипогликемической комы можно разделить на ближайшие и отдаленные. Ближайшие развиваются через несколько часов после гипогликемической реакции. К ним относятся **гемипарезы**, **гемиплегии**, афазия, инфаркт **миокарда**, нарушения мозгового кровообращения. Отдаленные последствия развиваются через несколько дней, недель или месяцев после **гипогликемического** состояния. Они проявляются энцефалопатией (головные боли, снижение памяти, интеллекта), эпилепсией, паркинсонизмом.

Лабораторные данные: гипогликемия (содержание глюкозы в крови менее 3 ммоль/л), в моче нет глюкозы и ацетона. Следует помнить, что в случае очень быстрого снижения уровня глюкозы в крови с больших величин до нормальных симптомы гипогликемии могут развиваться и при нормальном уровне глюкозы в крови и даже при величинах, несколько превышающих норму.

Нетипичное течение гипогликемической комы наблюдается у лиц, которых в результате избыточного введения инсулина перевели из **гиперкетонемической** комы в **гипогликемическую** и у них не было эпизода прихода в сознание. Переход в гипогликемическую кому у таких больных не сопровождается потливостью, судорогами, в выдыхаемом воздухе продолжает сохраняться запах ацетона, в моче сохраняется ацетон и глюкоза. Диагностике гипогликемической комы в таком случае помогает выявление, казалось бы, немотивированных признаков ухудшения: появление аритмий, дыхания **Чейн-Стокса**, судорог, падение АД на фоне введения больших доз инсулина. В этих случаях показано внутривенное введение глюкозы, на фоне чего указанные явления, в частности судороги, могут прекратиться.

Так как **гипогликемическая** кома в отличие от гиперкетонемической развивается быстро, при переходе из гиперкетонемической комы в гипогликемическую в моче некоторое время могут определяться глюкоза и ацетон.

Дифференциальная диагностика коматозных состояний при сахарном диабете представлена в табл. 51.

Табл. 51. Дифференциальная диагностика коматозных состояний при сахарном диабете

Признаки	Кетонеми- ческая кома	Гиперосмо- лярная кома	Гиперлактацид- емическая кома	Гипогликеми- ческая кома
Темп разви- тия	медленный	медленный	быстрый	быстрый
Причины развития	отсутствие инсулиноте- рапии, неди- агностирован- ный СД, нару- шение пита- ния стресс	те же, а также гастроэнтерит, рвота, понос, дегидратация, лечение диуре- тиками	инфекционно-вос- палительные про- цессы, лечение бигуанидами, пе- ченочная и почеч- ная недостаточ- ность, инфаркт ми- окарда, гипоксиче- ские состояния	передозировка инсу- лина и пероральных гипогликемизирую- щих средств, интен- сивная физическая нагрузка, несвое- временный прием пищи после инсули- на, прием алкоголя
Поведение в прекоме	пассивное	пассивное, ред- ко возбуждение	пассивное, иногда возбуждение	психомоторное воз- буждение
Дыхание	шумное глущи- мое (Куссмауля)	обычное или по- верхностное, частое	шумное глубокое (Куссмауля)	обычное
Запах аце- тона при дыхании	определяется	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Состояние кожи	сухая, холод- ная, тургор снижен	сухая , тургор снижен	сухая, бледная, иногда цианоз	влажная
Тонус глаз- ных яблук	понижен	резко понижен	нормальный или слепа снижен	нормальный
Зрачки	сужены	нормальные	нормальные	широкие
Тонус мышц	снижен	снижен, иногда повышен	обычный	высокий
Судороги	не характерны	бывают у $1/3$ больных	не характерны	характерны
Сухожиль- ные реф- лексы	снижены, нередко па- тологические	часто патологи- ческие	снижены, бывают патологическими	повышены
Температу- ра тела	понижена	нормальная , часто повыше- на	нормальная	нормальная
АД	снижено	значительно снижено	снижено	чаще всего нормаль- ное
Пульс	частый, ма- лый, иногда аритмичный	частый, малый	частый	нормальный, может быть аритмия
Живот	возможно на- пряжение, псевдоперит- онит	обычный	могут быть боли, не напряжен	обычный
Общий анализ крови	лейкоцитоз, увеличение СОЭ	сгущение крови (увеличение НЬ, эритроци- тов), увеличе- ние СОЭ	увеличение СОЭ, лейкоцитоз	нормальный
Общий анализ мочи	протениурия , цилиндрурия , микрогема- турия	протеинурия, цилиндрурия	обычный	обычный

Признаки	Кетонеми- ческаякома	Гиперосмо- лярная кома	Гиперлактацид- емическая кома	Гипогликеми- ческаякома
Ацетон в моче	+++	-	-	-
Гликемия	гипергликемия	резко выра- женная гиперглике- мия	небольшая гипер- гликемия	гипогликемия
pH крови и бикарбонат	снижены	нормальные	снижены значи- тельно	нормальные
Мочевина в крови	повышена	повышена	норма или повыше- на	норма
Натрий в крови	нормальный или снижен	повышен	нормальный	нормальный
Калий в крови	снижен	снижен	норма	норма

Программа обследования

(больных сахарным диабетом в коматозном состоянии)

1. Тщательное выяснение анамнестических данных у родственников или сопровождающих лиц.
2. ОА крови, мочи; исследование мочи на глюкозу, ацетон, α -амилазу.
3. БАК: глюкоза, калий, натрий, хлориды, молочная и **пировиноградная** кислоты, мочевина, **креатинин**, билирубин, **трансаминазы**, **альдолаза**, общий белок и белковые фракции, α -амилаза. Содержание глюкозы в крови следует определять каждый час при **гипогликемической** коме и каждые 2 ч при других комах.
4. Исследование кислотно-щелочного равновесия крови.
5. Исследование глазного дна.
6. ЭКГ.
7. Консультация невропатолога, хирурга (при наличии напряжения мышц брюшного пресса); УЗИ органов брюшной полости и почек.

При диагностике **гипогликемических** состояний следует помнить о следующих возможных причинах гипогликемии.

Классификация гипогликемии (М. И. Балаболкин, 1989)

1. **Голодовая** гипогликемия (натошак).
 1. С повышением уровня инсулина в крови:
 - органический **гиперинсулинизм** (**инсулинома**; гиперплазия β -клеток; β -клеточная карцинома; инсулинома в сочетании с другими аденомами из клеток **АПУД-системы**);
 - экстрапанкреатические опухоли, **секретирующие** инсулин или **инсулиноподобные** вещества;
 - функциональный гиперинсулинизм новорожденных, **родившихся** от матерей, страдающих сахарным диабетом;

- аутоиммунная гипогликемия;
- **эритробластоз** плода.
- 2. Без повышения уровня инсулина в крови:
 - врожденные **энзимопатии** — **гликогеноз** I типа (дефицит **глюкозо-6-фосфатазы**); гликогеноз III типа (дефицит **амило-1,6-глюкозидазы**); гликогеноз IV типа (дефицит **фосфорилазы** печени); дефицит **фруктозо-1,6-дифосфатазы**;
 - недостаточность **контринсулярных** гормонов: **кортикотропина** и **глюкокортикоидов** (**гипопитуитаризм** и болезнь **Аддисона**); **глюкагона**, **катехоламинов**; гормонов щитовидной железы (**гипотиреоз**), **соматотропина** (**гипофизарный** нанизм, изолированная недостаточность соматотропина);
 - диффузные заболевания печени, хроническая печеночная недостаточность;
 - **паранеопластические** гипогликемии при опухолях **внепанкреатической** локализации.

П. Реактивная гипогликемия

1. С повышением уровня инсулина в крови:

- гипогликемия, стимулируемая глюкозой;
 - после хирургических операций на желудке;
 - вегетативная **дистония**;
 - сахарный диабет (начальные состояния);
- **лейцинстимулируемая** гипогликемия (повышение чувствительности **β -клеток** к лейцину).

2. Без повышения инсулина в крови:

- **галактоземия** (дефицит **галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы**);
- врожденная **интолерантность** к фруктозе (дефицит **фруктозо-1-фосфатальдолазы**);
- недостаточность **фруктозо-1,6-дифосфатазы**.

III. Гипогликемия экзогенной природы.

1. **Ятрогенная** гипогликемия, обусловленная введением инсулина, приемом избыточного количества **гипогликемизирующих** препаратов или гиперчувствительностью к ним;
2. **Этаноловая** гипогликемия;
3. Гипогликемия вследствие приема **салицилатов**, некоторых антибиотиков (**окситетрациклина**), сульфаниламидов и других препаратов.

АУТОИММУННЫЙ ИНСУЛИНОВЫЙ СИНДРОМ

Аутоиммунный **инсулиновый** синдром (АИС) (*аутоиммунная гипогликемия*) — клинический синдром, характеризующийся сочетанием рецидивирующих **гипогликемических** состояний различной степени тяжести с выраженной **гиперинсулинемией** и высоким титром **аутоантител** к инсулину при отсутствии в анамнезе экзогенного введения инсулина (Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, 1997).

Этиологические особенности АИС

1. Идиопатический АИС.

Чаще встречается в Японии, более склонен к затяжному течению.

2. Медикаментозно-индуцированный АИС.

Эта форма АИС является наиболее частой. АИС могут вызывать **тиамазол, глутатион, пеницилламин, анальгин, прокаиномид, гидралазин**. Наиболее часто **медикаментозно-индуцированный** АИС наблюдается при лечении **диффузно-токсического** зоба **тиамазолом**. Этот препарат способен индуцировать образование аутоантител к инсулину, особенно при применении в суточной дозе 30–40 мг. Однако, следует учесть, что и сам диффузный токсический зоб (**до** лечения тиамазолом) нередко сопровождается продукцией антител к инсулину.

3. АИС, сочетающийся с другими иммунопатологическими заболеваниями

Антитела к инсулину появляются при диффузном токсическом зобе, ревматоидном артрите, аутоиммунном **тиреоидите**.

4. АИС, сочетающийся с другими заболеваниями

АИС может развиваться при **декомпенсированном** алкогольном циррозе печени, перед манифестацией **инсулинзависимого** сахарного диабета, описано сочетание АИС с **инсулиномой**.

Патогенез

Основной патогенеза АИС является обратимое связывание циркулирующего в плазме инсулина антителами (**Discher, 1993**). В крови циркулирует свободный и связанный с антителами инсулин. После углеводной нагрузки для утилизации глюкозы используется свободный инсулин, концентрация его падает, соответственно снижается уровень гликемии.

В результате в крови в циркуляции остается практически только связанный с антителами инсулин. Возникший дисбаланс пулов связанного и не связанного с антителами инсулина приводит к диссоциации части комплексов инсулин-антитело, концентрация свободного инсулина возрастает и это приводит к неадекватно резкому снижению гликемии уже через 3–5 часов после еды, что проявляется **гипогликемическим симптомокомплексом**. Существо-

ет генетическая предрасположенность к **АИС** и его ассоциация с **HLA В₁₇, DR₄**, предполагается, что продукция антител к инсулину обусловлена **транзиторной** продукцией измененного инсулина.

Клинические особенности

1. Рецидивирующие приступы гипогликемии (симптоматика гипогликемии изложена в гл. «**Гипогликемическая кома**»).
2. Гипогликемия может **быть** как голодовой (**спонтанной**, возникающей натощак), так и **постпрандиальной** (реактивной, возникающей после еды). Типичной считается гипогликемия, возникающая через 3-5 ч после приема пищи, особенно богатой углеводами.
3. При выполнении **перорального глюкозотолерантного** теста на протяжении 2 ч динамика гликемии соответствует таковой при сахарном диабете (т.е. наблюдается **постпрандиальная** гипергликемия), а через 3-5 ч развивается гипогликемия.
4. В крови определяется высокий уровень общего инсулина (свободный + связанный), причем связанный с антителами инсулин составляет 92-98%, свободный 3.5-4%. В ходе глюкозотолерантного теста пик концентрации общего инсулина наблюдается на 120-180 минуте (при этом гипогликемия отсутствует), затем концентрация общего инсулина уменьшается, а фракция свободного инсулина остается высокой и вызывает развитие гипогликемии на 200-240 минуте.
5. В крови с помощью радиоиммунного или **иммуоферментного** анализа обнаруживаются **аутоантитела** к инсулину.
6. Продолжительность гипогликемии чаще всего составляет около 3 мес, затем наступает спонтанная ремиссия без всякого лечения. Однако, возможны случаи хронического течения АИС.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. Анализ крови на глюкозу натощак и через 2, 3, 5 ч после еды.
3. Определение содержания в крови общего инсулина, свободного и связанного с антителами инсулина, определение антител к инсулину.
4. Определение содержания в крови Тз, Т4 антител к **тиреоглобулину, микросомальной** фракции фолликулярного эпителия.
5. УЗИ печени, поджелудочной железы, щитовидной железы.
6. **Глюкозотолерантный** тест с определением гликемии каждый час в течение 5 ч.
7. Анализ крови на ревматоидный фактор, **волчаночные** клетки.
8. Исследование функционального состояния печени.

ИНСУЛИНОМА

Инсулинома — опухоль, исходящая из **β -клеток** островков Лангерганса, **секретирующая** избыточное количество инсулина, что проявляется **гипогликемическим** синдромом.

В 90% случаев инсулиномы доброкачественные, в 10% — злокачественные. В 5% случаев наблюдается **внепанкреатическое** расположение инсулином (в **желудке, 12-перстной**, тощей, подвздошной, поперечной ободочной кишках, малом сальнике). При развитии гипогликемии включаются механизмы адаптации (мобилизация **гликогенолиза, глюконеогенеза** под влиянием **катехоламинов, кортизола, глюкагона, соматотропина**).

Клинические проявления инсулиномы

Клиническая картина включает 2 группы симптомов — острой гипогликемии и периода хронической гипогликемии.

Период острой гипогликемии развивается в результате срыва механизмов адаптации центральной нервной и эндокринной систем. Основными симптомами этого периода являются слабость, потливость, чувство голода, раздражительность, ухудшение зрения, помутнение в глазах, онемение губ и языка, сердцебиения, мышечная дрожь, боли в области сердца, судорожные подергивания мышц и даже настоящие судороги. Недостаток глюкозы в головном мозге (**нейрогликопения**) обуславливает психическое возбуждение, галлюцинации, бред, ретроградную амнезию, агрессивность, негативизм, дезориентацию в лицах, во времени, в пространстве, болтливость, нецензурность выражений (выключение коры головного мозга, **«буйство подкорки»**). Далеко зашедшая гипогликемия приводит к развитию **гипогликемической** комы. Наиболее часто острая гипогликемия развивается рано утром (в связи с ночным периодом голодания), больной или «не может проснуться», или просыпается с трудом, при этом обнаруживается вышеизложенная клиника.

Глубокая кома может привести к необратимым изменениям ЦНС (**децеребрация**) и смерти.

Период хронической гипогликемии (межприступный период) характеризуется симптомами повреждающего влияния хронической гипогликемии на ЦНС: отмечаются головные боли; снижение **памяти**, умственной работоспособности; снижение профессиональной трудоспособности; постоянное чувство голода (больные часто едят, особенно много употребляют углеводов и прибавляют в весе); появление патологических рефлексов **Бабинского, Россолимо, Маринеску-Радовичи**; изменение ЭЭГ; неадекватное поведение (больные могут уехать в неопределенном направлении и не помнить об этом), антиобщественные действия.

Диагностика инсулиномы

1. Указания в анамнезе на появление **приступов** гипогликемии в ранние **утренние** часы, а также при пропуске очередного приема пищи; постоянное чувство голода; быстрый и выраженный положительный эффект приема углеводистой пищи.
2. Наличие триады **Уиппла**:
 - возникновение приступа гипогликемии натощак, т.е. в утреннее время;
 - уровень глюкозы в крови ниже **2.7 ммоль/л**;
 - внутривенное введение глюкозы купирует приступ гипогликемии.
3. Высокое содержание в крови инсулина и **С-пептида**.
4. Тест с подавлением С-пептида. В течение часа больному вводят внутривенно **капельно** инсулин из расчета 0.1 **ЕД/кг**. При снижении содержания в крови С-пептида менее чем на **50%** по сравнению с уровнем до введения инсулина можно предположить **инсулиному**.
5. Проба с **толбутаидом**. После внутривенного введения 1 г **толбутаида** через 20-30 мин содержание в крови инсулина при наличии **инсулиномы** возрастает в 10 и более раз по сравнению с исходным, содержание глюкозы снижается более чем на **50%**. Проба проводится под контролем гликемии (проверять уровень глюкозы в крови каждые **15** минут в течение 1.5 ч). Проба противопоказана при уровне гликемии менее 2.3 ммоль/л.
6. Проба с лейцином. **Л-лейцин** дается внутрь в дозе 0.2 г/кг. Он стимулирует секрецию инсулина **β-клетками**. Максимальный эффект наступает через 30-45 мин. Проба оценивается точно так же, как проба с **толбутаидом**, противопоказана при гликемии менее 2.3 ммоль/л.
7. Ангиография поджелудочной железы. **Ангиографическая** диагностика инсулином основана на усилении васкуляризации **опухоли**.
 - холи.
8. Компьютерная томография поджелудочной железы выявляет инсулиному в **50-60%** случаев (по коэффициенту поглощения рентгеновских лучей инсулиномы могут не отличаться от нормальной ткани поджелудочной железы и потому выявляются не всегда).

Программа обследования

1. ОАК.
2. Гликемия натощак (после 12 ч голодания).
3. Определение содержания в крови инсулина и С-пептида.
4. Проба с толбутаидом.

ИНСУЛИНОМА

Инсулинома — опухоль, исходящая из **β -клеток** островков **Лангерганса**, **секретирующая** избыточное количество инсулина, что проявляется **гипогликемическим** синдромом.

В 90% случаев **инсулиномы** доброкачественные, в 10% — злокачественные. В 5% случаев наблюдается **внепанкреатическое** расположение инсулином (в желудке, **12-перстной**, тощей, подвздошной, поперечной ободочной кишках, малом сальнике). При развитии гипогликемии включаются механизмы адаптации (мобилизация **гликогенолиза**, **глюконеогенеза** под влиянием **катехоламинов**, **кортизола**, **глюкагона**, **соматотропина**).

Клинические проявления инсулиномы

Клиническая картина включает 2 группы симптомов — острой гипогликемии и периода хронической гипогликемии.

Период острой гипогликемии развивается в результате срыва механизмов адаптации центральной нервной и эндокринной систем. Основными симптомами этого периода являются слабость, потливость, чувство голода, раздражительность, ухудшение зрения, помутнение в глазах, онемение губ и языка, сердцебиения, мышечная дрожь, боли в области сердца, судорожные подергивания мышц и даже настоящие судороги. Недостаток глюкозы в головном мозге (**нейрогликопения**) обуславливает психическое возбуждение, галлюцинации, бред, ретроградную амнезию, агрессивность, негативизм, дезориентацию в лицах, во времени, в пространстве, болтливость, нецензурность выражений (выключение коры головного мозга, «буйство **подкорки**»). Далеко зашедшая гипогликемия приводит к развитию **гипогликемической** комы. Наиболее часто острая гипогликемия развивается рано утром (в связи с ночным периодом голодания), больной или «не может проснуться», или просыпается с трудом, при этом обнаруживается вышеизложенная клиника.

Глубокая кома может привести к необратимым изменениям ЦНС (**децеребрация**) и смерти.

Период хронической гипогликемии (межприступный период) характеризуется симптомами повреждающего влияния хронической гипогликемии на ЦНС: отмечаются головные боли; снижение памяти, умственной работоспособности; снижение профессиональной трудоспособности; постоянное чувство голода (больные часто едят, особенно много употребляют углеводов и прибавляют в весе); появление патологических рефлексов Бабинского, **Россолимо**, **Маринеску-Радовичи**; изменение ЭЭГ; неадекватное поведение (больные могут уехать в неопределенном направлении и не помнить об этом), антиобщественные действия.

Диагностика инсулиномы

1. Указания в анамнезе на появление приступов гипогликемии в ранние утренние часы, а также при пропуске очередного приема пищи; постоянное чувство голода; быстрый и выраженный положительный эффект приема углеводистой пищи.
2. Наличие триады **Уиппла**:
 - возникновение приступа гипогликемии натощак, т.е. в утреннее время;
 - уровень глюкозы в крови ниже **2.7 ммоль/л**;
 - внутривенное введение глюкозы купирует приступ гипогликемии.
3. Высокое содержание в крови инсулина и **С-пептида**.
4. Тест с подавлением С-пептида. В течение часа больному вводят внутривенно **капельно** инсулин из расчета **0.1 ЕД/кг**. При снижении содержания в крови С-пептида менее чем на 50% по сравнению с уровнем до введения инсулина можно предположить **инсулиному**.
5. Проба с толбутаидом. После внутривенного введения **1 г толбутаида** через 20-30 мин содержание в крови инсулина при наличии инсулиномы возрастает в 10 и более раз по сравнению с исходным, содержание глюкозы снижается более чем на 50%. Проба проводится под контролем гликемии (проверять уровень глюкозы в крови каждые 15 минут в течение 1.5 ч). Проба противопоказана при уровне гликемии менее **2.3 ммоль/л**.
6. Проба с лейцином. **L-лейцин** дается внутрь в дозе **0.2 г/кг**. Он стимулирует секрецию инсулина **β-клетками**. Максимальный эффект наступает через 30-45 мин. Проба оценивается точно так же, как проба с **толбутидом**, противопоказана при гликемии менее **2.3 ммоль/л**.
7. Ангиография поджелудочной железы. **Ангиографическая** диагностика инсулином основана на усилении васкуляризации **опухоли**.
 - холи.
8. Компьютерная томография поджелудочной железы выявляет инсулиному в 50-60% случаев (по коэффициенту поглощения рентгеновских лучей инсулиномы могут не отличаться от нормальной ткани поджелудочной железы и потому выявляются не всегда).

Программа обследования

1. ОАК.
2. Гликемия натощак (после 12 ч голодания).
3. Определение содержания в крови инсулина и С-пептида.
4. Проба с толбутидом.

5. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов брюшной полости.
6. Электроэнцефалография.
7. Консультация невропатолога, психиатра.

ГЛЮКАГОНОМА

Глюкагонома — опухоль из α -клеток островков Лангерганса, в избытке **секретирующая глюкагон**, что приводит к развитию **патологического** синдрома, включающего дерматит, сахарный диабет, анемию, падение массы тела.

Наиболее часто поражаемый возраст — 50 и более лет. В 85% случаев глюкагономы злокачественные, чаще всего локализуются в головке поджелудочной железы.

Клинические проявления

1. Ведущий клинический признак — дерматит — **некротическая** миграционная эритема, продолжающаяся 1-2 недели. Эта эритема последовательно проходит следующие стадии развития: пятно (группа пятен) → папула → везикула → эрозия → корки или чешуйки → участок гиперпигментации. На коже могут находиться очаги в разных стадиях развития. Наиболее частая локализация дерматита — ноги, паховая область, промежность, **периаанальная** область, нижняя часть живота, губы (**ангулярный хейлит**). Дерматит обусловлен выраженным **катаболическим** эффектом глюкагона.
2. Поражение слизистых оболочек — стоматит, гингивит, глоссит (язык большой, красный, со сглаженными сосочками), **баланит**, вагинит.
3. Сахарный диабет, обусловленный **гиперглюкагонемией**. У 75% больных сахарный диабет **инсулиннезависимый**, у 25% — **инсулинзависимый**.

Сахарный диабет имеет следующие особенности:

- если диабет **инсулинзависимый**, то для компенсации обычно требуется не более 40 ЕД/сут;
 - редко развивается ацидоз;
 - отсутствуют **нефропатия**, ретинопатия, ангиопатия, **нейропатия**.
4. Похудание больных при сохраненном аппетите. Потеря массы тела обусловлена катаболическим эффектом глюкагона.
 5. **Нормохромная** и **нормоцитарная** анемия. Особенность анемии — **рефрактерность** к витаминотерапии и препаратам железа.
 6. У некоторых больных бывают диарея, тромбозы и эмболии.

7. **Характерно** снижение содержания в крови **холестерина**, альбумина, аминокислот.
8. Содержание в крови **иммунореактивного глюкагона** значительно повышено. **Гиперглюкагонемия** возможна также при циррозе печени, **феохромоцитоме**, **гиперкортицизме**, но величины глюкагона при этих заболеваниях небольшие по сравнению с показателями при **глюкагономе**, превышающими норму в десятки и сотни раз.
9. **Глюкагономы** хорошо выявляются с помощью компьютерной томографии и ангиографии поджелудочной железы.

Программа обследования

1. ОА крови, **мочи**, кала.
2. Анализ крови на глюкозу, холестерин, общий белок, белковые фракции, сывороточное железо.
3. Анализ крови на содержание глюкагона, инсулина, **С-пептида**.
4. Консультация дерматолога.
5. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов брюшной полости.
6. Ангиография поджелудочной железы.

СОМАТОСТАТИНОМА

Соматостатинома — опухоль, исходящая из дельта-клеток поджелудочной железы и в избытке **секретирующая соматостатин**. Описана в 1977 г. Larson и соавт.

Основные клинические проявления заболевания следующие:

- наличие желчнокаменной болезни;
- сахарный диабет;
- похудание;
- диарея;
- **стеаторея**;
- снижение желудочной секреции и низкий уровень соляной кислоты в желудочном содержимом, развитие хронического гастрита;
- анемия;
- высокий уровень **соматостатина** в крови (нормальное содержание — 10-25 пг/л).

Развитие сахарного диабета обусловлено **ингибирующим** влиянием соматостатина на секрецию инсулина **β -клетками**; хронический гастрит со сниженной секрецией, диарея, стеаторея обусловлены тормозящим влиянием соматостатина на желудочную и панкреатическую секрецию (соматостатин тормозит продукцию **гастрина**, желудочного сока, панкреатических ферментов). **Холелитиаз**

является частым проявлением **соматостатиномы**, так как высокий уровень **соматостатина** значительно снижает сократимость **желчного пузыря** и приводит к застою **желчи**, что способствует формированию камней в **желчевыводящих путях**.

ГАСТРИНОМА

Гастронома — гастршродуцирующая опухоль, исходящая из **клеток островков Лангерганса**. Заболевание описано **Золлингером** и **Эллисоном** в 1955 г. Более 60% гастрином злокачественные, большинство из них **метастазирует**.

У 37% больных **гастронома** является составной частью **синдрома** множественных эндокринных опухолей I типа (**синдрома Вермера**), включающего помимо **гастрономы** опухоли и гиперплазию **паращитовидных желез** и опухоли гипофиза (**соматотропиному, пролактиному** и др.)

В основе заболевания лежит **гипергастринемия**, что приводит к желудочной гиперсекреции, чрезмерно высокому содержанию в желудочном соке соляной **кислоты** и образованию в желудочно-кишечном тракте язв. Язвы могут локализоваться в любом участке от пищевода до подвздошной кишки, но наиболее часто они располагаются в **постбульбарном** отделе 12-перстной кишки.

Основные *клинические и лабораторные проявления*:

- клиническая картина тяжело **протекающей**, упорно рецидивирующей и не **поддающейся** консервативному лечению **постбульбарной** язвы 12-перстной кишки;
- склонность к **рецидивированию** язвы даже после **ваготомии** и резекций желудка (язва анастомоза);
- большая частота осложнений язвы: кровотечений, перфораций, стеноза;
- выраженный болевой синдром;
- **диарея** (в связи с массивным поступлением в кишечник кислого содержимого из желудка) и **стеаторея** (вследствие инaktivации панкреатических и кишечных ферментов);
- значительное похудание;
- ФГДС и рентгеноскопия желудка выявляет язву чаще всего в **постбульбарном** отделе 12-перстной кишки;
- выраженная желудочная **гиперсекреция** и высокое содержание соляной кислоты в желудочном соке: 12-часовая ночная секреция соляной кислоты более 100 мэкв, часовая **базальная** секреция — 15 мэкв; отношение часовой **базальной** секреции к часовой стимулированной **гистамином** секреции соляной кислоты больше 0.6;
- содержание **гастрина** в крови больше 300 нг/мл;
- компьютерная томография иногда выявляет наличие опухоли в поджелудочной железе.

Болезни щитовидной железы

Основные сведения о физиологии щитовидной железы

Щитовидная железа продуцирует гормоны *тироксин* (T_4 , *тетрайодтиронин*), *трийодтиронин* (T_3), *кальцитонин*.

Тироксин в настоящее время рассматривается как **прогормон** биологически активного гормона **трийодтиронина**. В течение суток синтезируется около 80–100 **мкг** тироксина.

Трийодтиронин — биологически активный **гормон**, за сутки его образуется около 20–30 **мкг**, причем около 20% из этого количества (т. е. около 4–6 **мкг**) синтезируется в самой щитовидной железе, а 80% (т. е. 16–24 **мкг**) образуется путем конверсии тироксина в трийодтиронин под влиянием фермента **T_4 -5'-дейодиназы** на периферии (преимущественно в печени, почках, гипофизе).

Кальцитонин — вырабатывается **парафолликулярными** клетками (**К-клетками**), обладает способностью снижать уровень кальция в крови путем включения его в костную ткань (подробнее — см. в разделе «Болезни **паращитовидных желез**»).

Структурной и функциональной единицей щитовидной железы является фолликул. Форма и размеры фолликулов зависят от функционального состояния щитовидной железы, их диаметр колеблется от 15 до 500 **мкм**. Стенки фолликулов состоят из одного слоя эпителиальных клеток — **тиреоцитов**. При повышенной функции щитовидной железы фолликулярные клетки имеют цилиндрическую форму, при гипофункции — уплощаются. Полость фолликулов заполнена коллоидом, состоящим, в основном, из тиреоглобулина. Синтез **тиреоглобулина** и **тиреоидных** гормонов осуществляется **тиреоцитами**.

Биосинтез тиреоидных гормонов

Биосинтез тироксина и трийодтиронина происходит в 4 этапа.

1 этап — включение йода в щитовидную железу. Йод в виде органических и неорганических соединений поступает с пищей и водой в **желудочнокишечный** тракт и всасывается в кишечнике в форме **йодидов**. **Йодиды** с кровью доставляются к щитовидной железе, которая благодаря действию системы активного транспорта и **Na^+ - K^+ -АТФ-азы** в **базальной** мембране тиреоцитов захватывает **йодиды** со скоростью 2 **мкг** в час и концентрирует их.

2 этап — окисление **йодида** в молекулярный йод **I^+** . Этот этап происходит с помощью фермента **пероксидазы** и перекиси водорода (**H_2O_2**) в качестве акцептора электронов. **Пероксидаза** непосредственно связана с мембраной **тиреоцита**.

3 этап — **органификация** йода. Молекулярная форма йода высокоактивна. **I^+** быстро связывается с молекулой аминокислоты

тирозина, содержащейся в **тиреоглобулине**. При связывании йода с одной молекулой тирозина образуется **монойодтирозин**, с двумя молекулами — **дийодтирозин**.

4 этап — окислительная конденсация. Под влиянием окислительных ферментов из двух молекул **дийодтирозина** образуется тироксин (**тетрайодтиронин**), из **монойодтирозина** и дийодтирозина — **трийодтиронин**. Биологически активными являются лишь **L-формы (L-изомеры)** гормонов щитовидной железы. Процесс образования T4 и T3 происходит в **тиреоците** на молекуле **тиреоглобулина**, затем T4 и T3 перемещаются в просвет фолликула, где и накапливаются. Количество **тиреоидных** гормонов, депонированных в щитовидной железе, таково, что их хватит для поддержания состояния **эутиреоза** более месяца.

Высвобождение и поступление гормонов в кровь происходит под влиянием **тиреотропного** гормона. При снижении уровня тиреоидных гормонов в крови увеличивается выделение **аденогипофизом тиреотропина**. Последний связывается с рецепторами щитовидной железы, активирует **аденилциклазу**, в результате чего увеличивается количество **цАМФ**, активируется транспорт **тиреоглобулина** (с содержащимися в нем T3 и T4) из просвета фолликула к лизосомам **тиреоцита**, где под влиянием **протеолитических** ферментов осуществляется **протеолиз тиреоглобулина** с выделением T3 и T4, диффундирующих из тиреоцита в кровь. Поступившие в кровь T3 и T4 связываются с белками, осуществляющими транспортную функцию. **Тироксинсвязывающий** глобулин связывает и транспортирует 75% тироксина и 85% **трийодтиронина**, причем тироксин связывается более прочно. Кроме того, гормоны связываются и с **тироксинсвязывающим преальбумином** (он связывает 15% T4 и менее 5% T3). И, наконец, около 10% T4 и 10% T3 связаны с альбумином.

Таким образом, в свободном виде в крови циркулируют лишь 0.03% T4 и 0.3% T3. Именно свободная фракция гормонов обуславливает присущие им физиологические **эффекты**.

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов представлены в табл. 52.

Регуляция функции щитовидной железы

Функция щитовидной железы регулируется **гипоталамо-гипофизарной** системой по механизму обратной связи.

Гипоталамо-гипофизарная регуляция. В гипоталамусе **секретируется** гормон **тиреолиберин**, под влиянием которого стимулируется продукция **аденогипофизом** тиреотропина. **Тиреотропин** взаимодействует с рецепторами на поверхности мембраны **тиреоцитов** и стимулирует выработку ими тиреоидных гормонов. Секрцию **тиреолиберина** тормозит гормон гипоталамуса **соматостатин**, который угнетает также продукцию **тиреотропина**.

Табл. 52. Физиологические эффекты **тиреоидных** гормонов

Метаболические процессы, органы, ткани	Характер влияния тиреоидных гормонов
Скорость потребления тканями кислорода, продукция тепла	Значительно повышают (калоригенный эффект)
Белковый обмен	Физиологические количества стимулируют синтез белка
Углеводный обмен	Стимулируют всасывание углеводов в кишечнике, глюконеогенез и гликогенолиз , повышают гликемию
Жировой обмен	Стимулируют синтез холестерина, но одновременно усиливают его катаболизм и выведение с желчью, что снижает холестеринемия . Стимулируют липолиз
Рост и созревание костей	Стимулируют рост, способствуют проявлению анаболического ростового эффекта СТГ и инсулина, способствуют созреванию и дифференцировке костей
Обмен витаминов Гемопозз	Способствуют синтезу витамина А из провитамина Стимулируют всасывание в кишечнике витамина В₁₂ и эритропозз
Центральная нервная система	Необходимы для нормального созревания и дифференцировки головного мозга
Кишечник	Стимулируют моторную функцию
Половые железы	Необходимы для нормального развития половых желез и продукции половых гормонов

Механизм обратной связи является основополагающим в деятельности **эндокринных желез**. Применительно к щитовидной железе он заключается в том, что уровень тиреоидных гормонов в крови регулирует продукцию **тиреолиберина** и **тиреотропина**, который, в свою очередь, влияет на синтез тиреоидных гормонов. При снижении в крови уровня тиреоидных гормонов усиливается продукция тиреолиберина и тиреотропина, что повышает секрецию тиреоидных гормонов и поступление их в кровь. При повышении уровня тиреоидных гормонов в крови тормозится секреция тиреолиберина и тиреотропина и, соответственно, тиреоидных гормонов.

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб — аутоиммунное заболевание щитовидной железы, развивающееся у генетически предрасположенных к нему лиц, характеризующееся диффузным увеличением и гиперфункцией щитовидной железы, а также токсическими изменениями органов и систем вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз).

Зоб чаще всего развивается в возрасте 20-50 лет, болеют преимущественно женщины (в 5-7 раз чаще, чем мужчины).

Этиология и патогенез

В настоящее время диффузный токсический зоб рассматривается как наследственное аутоиммунное заболевание, которое передается многофакторным (полигенным) путем. Доказательствами роли генетического фактора в развитии ДТЗ являются:

- наличие семейных случаев заболевания;
- наличие довольно часто у больных ДТЗ и у ближайших родственников определенных антигенов HLA-системы и антитиреоидных антител;
- высокий риск развития (60%) у второго монозиготного близнеца, если один из них болен этим заболеванием.

ДТЗ часто сочетается с носительством антигенов HLA-B₈, DR₃, DW₃. Наличие HLA-B₈ повышает риск развития ДТЗ в 2.6 раза, а HLA-DW₃ и HLA-DR₃ в 3.9 и 5.9 раз соответственно.

Факторами, провоцирующими развитие ДТЗ, являются психические травмы, инфекционно-воспалительные заболевания, черепно-мозговая травма, заболевания носоглотки.

Основные патогенетические факторы ДТЗ

1. Врожденный дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов, способствующий развитию аутоиммунных реакций по отношению к антигенам щитовидной железы.
2. Экспрессия на поверхности щитовидной железы) HLA-DR-антигенов. Индукция этой экспрессии и происходит под влиянием γ -интерферона и интерлейкина-1, вырабатываемых лейкоцитами. После экспрессии HLA-антигенов тиреоциты становятся антигенпредставляющими клетками, которые начинают распознаваться Т-лимфоцитами как чужеродные.
3. Появление (согласно теории Вольпе) в условиях дефицита Т-супрессорной функции лимфоцитов форбидных («запрещенных») клонов Т-лимфоцитов, которые ведут себя как Т-лимфоциты-хелперы и способствуют синтезу антител к компонентам щитовидной железы. В настоящее время установлено, что это тиреотропного гормона на поверхности антитела к рецептор тиреоцитов. Известно, что популяция этих антител гетерогенна и представляет собой смесь антител к рецепторам тиреотропина, являющихся агонистами, антагонистами и неагонистами (Dechhage, 1996). В этой группе наибольшее значение при ДТЗ имеют два вида антител - патологическое антитело к тиреостимулятору (LATS-фактор) и длительно действующий тиреостимулятор (LATS-фактор) и иммуноглобулины, стимулирующие рост щитовидной железы (PSI) — рост стимулирующий тиреостимулятор — длительно действующий тиреостимулятор — LATS-фактор — длительно действующий тиреостимулятор —

является иммуноглобулином класса G с молекулярной массой 150,000 Д. Он вступает во взаимодействие с рецепторами **тиреотропина** и стимулирует функцию щитовидной железы. При этом резко увеличивается продукция гормонов щитовидной железы Т₃ и Т₄, что и обуславливает развитие клиники токсического зоба (тиреотоксикоза).

Имуноглобулины, стимулирующие рост щитовидной железы, взаимодействуют с рецептором, **отличным** от рецептора к **тиреотропину**, а именно с рецептором к **инсулиноподобному** фактору роста I типа или к **соматомедину** С, что приводит к диффузному увеличению щитовидной железы.

Кроме вышеуказанных антител, при ДТЗ часто выявляются антитела к другим **тиреоидным** антигенам (к **тиреоглобулину**, второму коллоидному антигену, **микросомальной** фракции, **нуклеарному** компоненту).

4. Повышение чувствительности сердечно-сосудистой системы к воздействию **катехоламинов** под влиянием избытка **тиреоидных** гормонов. Это приводит к тахикардии, повышению АД и другим изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Абсолютная концентрация катехоламинов в крови при ДТЗ не возрастает (В. И. Кандрор, 1996).
5. Повышение конверсии тироксина в **трийодтиронин** на периферии. Это усугубляет клинику тиреотоксикоза, так как трийодтиронин обладает большей биологической активностью, чем тироксин.
6. Развитие **надпочечниковой** недостаточности в связи с повышенным катаболизмом **глюкокортикоидов**.

Основные факторы патогенеза диффузного токсического зоба представлены на рис. 10.

Патогенез **офтальмопатии**

Офтальмопатия — важнейшее клиническое проявление ДТЗ. В настоящее время сформировалась точка зрения, согласно которой **офтальмопатия** развивается вследствие аутоиммунного поражения экстраокулярных глазодвигательных мышц. Предполагается, что антигеном глазных мышц являются рецепторы **тиреотропина**, находящиеся в **фибробластах** эндомиозия. **Взаимодействие** антител с антигеном вызывает увеличение продукции **гликозаминогликанов** и других соединительнотканых компонентов в **ретробульбарной** клетчатке, развитие в ней отека, а в далеко зашедших стадиях — фиброза. В развитии офтальмопатии большую роль играет также появление клона **форбидных цитотоксических Т-лимфоцитов**, повреждающих **ретробульбарную** клетчатку.

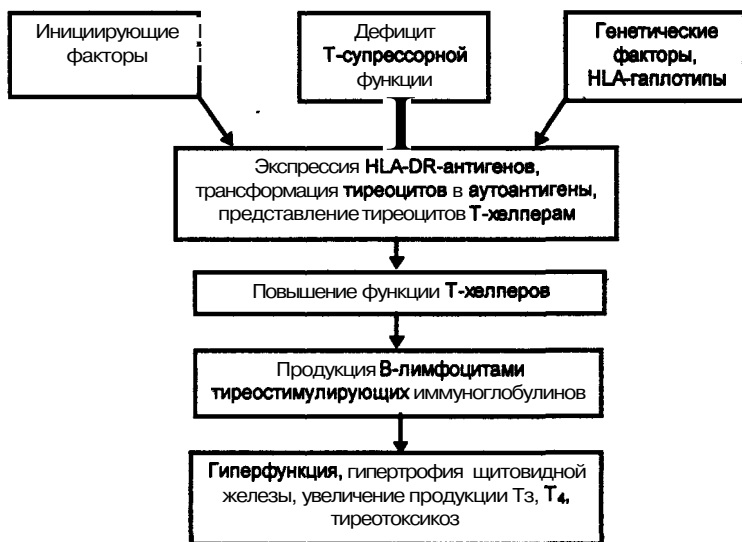


Рис. 10. Патогенез диффузного токсического зоба.

Клиническая картина

Основные жалобы больных:

- повышенная психическая **возбудимость**, раздражительность, беспокойство, суетливость, невозможность концентрировать внимание;
- чувство давления в области шеи; затруднение при глотании;
- ощущение постоянного сердцебиения, иногда — перебоев в области сердца;
- постоянная диффузная потливость;
- постоянное чувство жара;
- появление дрожания рук, что мешает выполнять тонкую работу, писать; часто больные отмечают изменение почерка;
- прогрессирующее похудание **несмотря** на хороший аппетит;
- при тяжелых формах токсического зоба: одышка **засчет** выраженного поражения миокарда; поносы в связи с поражениями кишечника; нарушение функции половых желез приводит к половой слабости у мужчин, нарушению менструального цикла у женщин;
- общая мышечная слабость;
- появление выпячивания **глаз**, слезотечение, светобоязнь.

Осмотр больных выявляет **следующие** характерные признаки заболевания:

- суетливое поведение больных, они совершают много лишних движений;
- эмоциональная лабильность, плаксивость, **быстрая** смена настроения, торопливая речь;
- диффузное равномерное увеличение щитовидной железы различных степеней; щитовидная железа мягкая, иногда плотновато-эластичная, в редких случаях над ней прослушивается систолический шум дующего характера. Тяжесть заболевания не зависит от размеров зоба. Возможен тяжелый тиреотоксикоз при небольших размерах щитовидной железы;
- кожа мягкая (тонкая, эластичная, бархатистая), горячая, влажная, **гиперемированная**. Кисти и стопы в отличие от **нейроциркуляторной дистонии** теплые, а не холодные; возможна пигментация кожи как проявление **надпочечниковой** недостаточности. У некоторых больных **появляется претибиальная микседема** — кожа в области голеней и стоп утолщена, уплотнена, коричневато-оранжевой окраски, волосы на коже голеней грубые («свиная **кожа**»). Претибиальная микседема обусловлена накоплением в коже **мукополисахаридов** в избыточном количестве;
- **масса тела** снижена у всех больных в связи с **катаболическим** и **липолитическим** эффектами **тиреоидных** гормонов;
- мышцы **атрофичны**, их сила и тонус снижены.

Мышечная слабость связана с катаболическим эффектом тиреоидных гормонов (**тиреотоксическая миопатия**) и может носить генерализованный и локальный характер. Наиболее часто слабость выражена в мышцах бедер и туловища. Редко может наблюдаться кратковременный мышечный паралич. При наступлении **эутиреоидного** состояния мышечная слабость исчезает.

Изменения со стороны глаз и окружающих тканей весьма характерны, выявляются следующие симптомы:

- блеск глаз;
- расширение глазной щели, что создает впечатление удивленного взгляда;
- симптом Грефе: при фиксации зрением медленно опускающегося вниз предмета обнажается участок склеры между верхним веком и краем радужки;
- симптом **Кохера** — то же при перемещении предмета снизу вверх;
- симптом **Дальримпля** — то же при фиксации предмета зрением в горизонтальной плоскости.

В основе этих симптомов лежит повышение тонуса мышцы Мюллера, поднимающей верхнее веко и **иннервируемой симпа-**

тическим нервом. Вторая мышца, поднимающая верхнее веко, *m. levator palpebrae*, **иннервируется** *n. oculomotorius*, обеспечивает произвольное поднятие века;

- симптом Розенбаха — тремор век при закрытых глазах;
- симптом **Жофруа** — неспособность образовать складки на лбу;
- симптом **Штельвага** — редкое мигание;
- симптом Мебиуса — **отхождение** глазного яблока кнаружи при фиксации взором предмета, подносимого к области переносицы; свидетельствует о слабости конвергенции вследствие изменений в *m. rectus internus*;
- симптом **Стасинского** или «красного креста» — проявляется в виде инъекции сосудов склер. Отхождение инъецированных сосудов вверх, **вниз**, вправо, влево от радужки создает впечатление красного креста, в центре которого расположен зрачок.

Офтальмопатия является серьезным осложнением тиреотоксикоза. **Характеризуется** нарушением метаболизма экстраокулярных тканей, развитием экзофтальма, нарушением функции глазодвигательных мышц. Тяжелая прогрессирующая **офтальмопатия** ведет к потере зрения.

Офтальмопатия чаще бывает двусторонней, но возможно вначале одностороннее ее проявление. Признаки **офтальмопатии**:

- экзофтальм;
- припухлость век со сглаживанием **пальпреброорбитальной** складки;
- конъюнктивит (набухание и покраснение конъюнктивы, чувство рези, «песка» в глазах, слезоточивость, светобоязнь);
- **нарушение** функции глазодвигательных мышц (нарушение движений глазного яблока в стороны);
- нарушение смыкания век, сухость роговицы при очень выраженном экзофтальме, развитие в ней трофических **нарушений**, кератита. Присоединение инфекции вызывает **нагноительный** процесс в глазу, что может привести к симпатическому воспалению второго глаза;
- повышение внутриглазного давления (глаукома) при значительном экзофтальме, в дальнейшем наступает атрофия зрительного нерва.

Различают 4 степени офтальмопатии:

- I ст. — умеренный экзофтальм, припухлость век;
- II ст. — то же, что в I ст. + незначительные изменения конъюнктивы + умеренное нарушение функции глазодвигательных мышц;

- III ст. — резко выраженный **экзофтальм** + резко **выраженный** конъюнктивит + резко выраженные изменения глазодвигательных мышц + нетяжелое поражение роговицы + начальные явления атрофии зрительных нервов;
- IV ст. — выраженные трофические изменения конъюнктивы, роговицы, зрительного нерва с угрозой или потерей зрения и глаза.

Изменения со стороны органов и систем

Нервная система претерпевает большие изменения. Характерна повышенная активность ее симпатического отдела, психическая возбудимость, раздражительность, беспокойство, суетливость, нетерпимость и т. д. Психозы встречаются редко, только при тяжелом тиреотоксикозе.

Характерен *симптом Мари* — мелкий симметричный тремор пальцев вытянутых рук, а также «симптом телеграфного столба» — выраженная дрожь больного, которая ощущается врачом при пальпации грудной **клетки** больного.

Выраженные формы заболевания сопровождаются нарушением терморегуляции, что проявляется субфебрилитетом (редкий симптом).

У некоторых больных отмечается повышение сухожильных рефлексов.

Сердечно-сосудистая система поражается у всех больных, наблюдаются следующие характерные проявления:

- постоянная тахикардия, сохраняется даже во время сна. При сочетании с **нейроциркуляторной дистонией** проявляется лабильность пульса. Вначале пульс ритмичный, при длительном существовании тиреотоксикоза появляется **экстрасистолия**, а в дальнейшем — мерцательная аритмия (вначале **пароксизмальная** форма). Описаны пароксизмы мерцательной аритмии, как единственный симптом тиреотоксикоза. У молодых людей мерцательная аритмия обусловлена прямым токсическим влиянием на миокард избытка **тиреоидных** гормонов. У пожилых больных **тиреотоксикозом**, кроме этого, имеет значение также выраженность кардиосклероза;
- сердечный толчок приподнимающий, смещен **влево** (за счет гипертрофии левого желудочка);
- **приаускультации** сердца — тахикардия, усиление первого тона; над всеми отделами сердца, особенно над верхушкой и легочной артерией прослушивается систолический шум;
- при перкуссии отмечается расширение левой границы сердца при средней степени тяжести и тяжелом тиреотоксикозе;
- ЭКГ: в нетяжелых начальных стадиях заболевания отмечается увеличение амплитуды зубцов Р и Т («возбужденная» ЭКГ), в

дальнейшем наступает снижение амплитуды Р и Т. Возможно расширение зубца Р, многие расценивают этот признак как предвестник мерцательной аритмии. В поздних, тяжелых стадиях заболевания наступают снижение амплитуды зубца Т, вплоть до появления отрицательного Т, смещение интервала ST книзу от изолинии, что отражает выраженные дистрофические изменения миокарда;

- при средней тяжести и тяжелом тиреотоксикозе имеется тенденция к повышению систолического и понижению **диастолического АД**. При тяжелых формах заболевания **диастолическое АД** может резко снизиться вплоть до нуля (феномен бесконечного тона). Снижение **диастолического АД** является одним из показателей степени тяжести тиреотоксикоза. Пульсовое давление повышается. Пульс приобретает характер ускоренного (**celer**).

Повышение систолического АД выше 160 мм **рт. ст.**, особенно при нормальном **диастолическом АД**, дает основание предполагать наличие сопутствующей гипертонической болезни.

В тяжелых случаях развивается «**тиреотоксическое сердце**», проявляющееся мерцательной аритмией, недостаточностью кровообращения, развитием в дальнейшем **кардиального** цирроза печени.

Органы дыхания — обычно отмечается учащенное дыхание, возможна аритмия дыхания. Характерна предрасположенность к частым пневмониям.

Органы пищеварения — отмечается снижение кислотности желудочного сока, в тяжелых случаях ускорена моторика кишечника, часто бывают неоформленный стул, поносы.

Печень. Нарушение функциональной способности печени, в разной степени выраженное, отмечено многими авторами. При **ДТЗ** развивается жировая дистрофия печени, а при длительном тяжелом течении возможны желтуха и развитие цирроза печени.

Клинически поражение печени проявляется увеличением ее границ при перкуссии и пальпации, нарушением функциональных проб.

Почки и мочевыводящие пути существенно не страдают. Возможны нарушения тонких функциональных проб почек.

Костная система — при длительном существовании тиреотоксикоза развивается **остеопороз** вследствие **катаболического** эффекта тироксина и вымывания из костей кальция и фосфора. Возможны боли в костях, рентгенологические признаки **остеопороза** (подробнее см. в гл. «Остеопороз»), редко — пальцы в виде «барабанных палочек».

Надпочечники принимают определенное участие в развитии заболевания. В тяжелых случаях могут иметь место клинические (пигментация, слабость, похудание) и лабораторные признаки

недостаточности коры надпочечников (снижение резервных возможностей при пробе с **АКТГ**).

В. Г. Баранов выделяет следующие *степени тяжести тиреотоксикоза*.

Легкая степень:

- признаки тиреотоксикоза выражены незначительно, преобладает **неврозоподобная** симптоматика, раздражительность;
- уменьшение массы тела не более, чем на **10%**;
- тахикардия не более 100 в 1 мин, границы сердца и АД нормальны;
- симптомы **офтальмопатии** отсутствуют;
- трудоспособность сохранена или ограничена незначительно.

Средняя степень:

- признаки тиреотоксикоза четко выражены;
- снижение массы тела составляет от 10 до **20%**;
- тахикардия от 100 до 120 в 1 мин; границы сердца увеличены влево, систолическое АД повышено до 130-150 мм **рт.ст.**; **диастолическое** АД нормальное или чуть снижено;
- выраженная **офтальмопатия**;
- трудоспособность снижена.

Тяжелая степень:

- резко выражены все симптомы тиреотоксикоза, отмечаются явления тяжелого поражения внутренних органов (печени, сердца);
- снижение массы тела превышает **20%**; кахексия;
- тахикардия превышает 120 в 1 мин, границы сердца значительно расширены, часто имеются мерцательная аритмия и недостаточность кровообращения, систолическое АД повышено до 150-160 мм **рт. ст.**, **диастолическое** АД значительно снижено;
- значительно выражена офтальмопатия;
- выраженные нарушения со стороны нервной системы;
- полная утрата трудоспособности.

К тяжелой степени заболевания всегда относятся формы, осложненные мерцательной аритмией, сердечной недостаточностью, психозами, гепатитом.

Особенности клинического течения токсического зоба у лиц пожилого и старческого возраста

ДТЗ встречается среди пожилых лиц с частотой 2.3%. Основные особенности его течения следующие:

- в клинической картине доминируют похудание, снижение аппетита и мышечная слабость;

- редко наблюдаются возбуждение, раздражительность, больные чаще спокойны, возможна депрессия, **апатия**, лицо **амимично**;
- характерны быстрое развитие сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма, прежде всего мерцательная аритмия. Иногда мерцательная аритмия может стать главным признаком диффузного токсического зоба, особенно при субклиническом **гипертиреозе**;
- крайне редко у пожилых больных наблюдается экзофтальм, часто отсутствует зоб;
- чрезвычайно характерна мышечная слабость, резко выраженная и быстро прогрессирующая;
- содержание в крови **тиреоидных** гормонов может быть на верхней границе нормы или незначительно увеличено. **Гипертиреоз** у пожилых больных может характеризоваться значительным повышением чувствительности периферических тканей к **тиреоидным** гормонам при сравнительно невысокой их концентрации в крови.

Трийодтирониновый тиреотоксикоз

Трийодтирониновый тиреотоксикоз — форма ДТЗ, протекающего на фоне нормального содержания в крови тироксина, но повышенного уровня **трийодтиронина**. Встречается в 5% случаев ДТЗ. Причинами развития **трийодтиронинового** токсикоза являются ускоренный периферический переход **T₄** в **T₃**, а также недостаток **йода**, ведущий к компенсаторному синтезу наиболее активного гормона трийодтиронина. Клиника трийодтиронинового тиреотоксикоза не имеет характерных особенностей.

ДТЗ у мужчин

ДТЗ у мужчин имеет следующие особенности:

- часто наблюдается выраженная **офтальмопатия**;
- тиреотоксикоз прогрессирует быстрее, чем у женщин;
- чаще наблюдаются тяжелые **висцеропатии**, психозы;
- чаще встречаются формы с отсутствием тахикардии;
- более характерна **рефрактерность** **кантитиреоидной** терапии и чаще приходится прибегать к хирургическому лечению.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: иногда наблюдается очень умеренная **нормохромная** анемия, небольшой **ретикулоцитоз**, склонность к лейкопении, относительный **лимфоцитоз**.
2. **ОАМ**: без патологии.
3. БАК: возможно снижение содержания холестерина, **липопротеинов**, общего белка, альбумина, при значительном пораже-

- нии печени — повышение содержания билирубина и аланиновой аминотрансферазы; возможно увеличение уровня γ -глобулинов, глюкозы.
4. ИИ крови: снижение количества и функциональной активности общих **Т-лимфоцитов** и **Т-лимфоцитов-супрессоров**, повышение содержания иммуноглобулинов, обнаружение **тиреостимулирующих** иммуноглобулинов, антител к **тиреоглобулину**, **микросомальному** антигену.
 5. **УЗИ** щитовидной железы: диффузное увеличение, возможно **неравномерное изменение эхогенности**.
 6. Определение степени поглощения ^{131}I щитовидной железой: скорость поглощения резко увеличена через 2-4 и 24 ч.
 7. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы позволяет выявить в **щитовидной** железе функционально активную ткань, определить форму и размеры железы, наличие в ней узлов. В настоящее время радиоизотопное сканирование щитовидной железы производится обычно с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Для **ДТЗ** характерно увеличенное изображение щитовидной железы с повышенным **за-**

Табл. 53. Показатели функционального состояния щитовидной железы в норме и при ее патологии

Показатель	Норма	ДТЗ	Гипотиреоз
Общий тироксин крови (радиоиммунный метод)	62-141 нмоль/л	Повышен	Снижен
Свободный тироксин крови	32-83.0 нмоль/л	Повышен	Снижен
Содержание тиреотропина в крови	2.4-5.4 МЕД/л	Снижено	Снижено при вторичном, повышено — при первичном гипотиреозе
Общий трийодтиронин крови (радиоиммунный метод)	1.17-3.00 нмоль/л	Повышен	Снижен
Свободный трийодтиронин крови	4.5-15.7 нмоль/л	Повышен	Снижен
Связанный с белками йод (СБИ) -90% от всего показателя составляет связанный с белком T_4	135-670 нмоль/л	Повышен	Снижен
Захват ^{131}I щитовидной железой	Через 2 ч — 8-18%; через 4 ч — 12-23%; через 24 ч — 35-48%	Повышен (особенно через 2 и 4 ч)	Снижен
Холестерин сыворотки крови	3.6-7.6 ммоль/л	Снижен	Повышен
Тироксинсвязывающий глобулин крови	0.24-0.4 ммоль/л	Снижен	Повышен
Время ахиллова рефлектора	280±20 мс	Укорочено	Удлинено

хватом изотопа.

8. Определение содержания в крови Т₃ и Т₄ (радиоиммунным методом): увеличение уровня Т₃ и Т₄, наиболее значимо определение свободных фракций гормонов.
9. Определение содержания в крови связанного с белками йода (косвенно отражает функцию щитовидной железы): показатели повышены.
10. **Рефлексометрия** (косвенный метод определения функции щитовидной железы) — определение времени рефлекса ахиллова сухожилия, характеризующего периферическое действие **тиреоидных** гормонов. Время рефлекса ахиллова сухожилия значительно укорочено.

Показатели функции щитовидной железы см. в табл. 53.

Табл. 54. Дифференциальная диагностика ДТЗ и неврозов

Признаки	ДТЗ	НЦД	Климактерический невроз
Потливость	Диффузная , постоянная	Непостоянная (преимущественно при волнениях), локальная (ладони, стопы, подмышечные впадины, волосистая часть головы)	Приступообразная, диффузная с чувством жара (приливы)
Головная боль	Не характерна	Характерна, практически у всех больных, непостоянная	Характерна, непостоянная
Нервно-психические нарушения	Постоянная нервозность , суетливость, психо-эмоциональная лабильность	Раздражительность, несдержанность	Раздражительность
Похудание	У всех больных прогрессирующее	Периодическое, не у всех больных	Не характерно, но возможно периодическое похудание
Масса тела	Всегда понижена по сравнению с исходной (до заболевания)	Чаще всего нормальная	Обычно повышена
Боль в области сердца	Не характерна	Наблюдается почти у всех больных , неинтенсивная, ноющая, постоянного характера	Наблюдается часто, обычно постоянного характера, ноющая, колющая
Тахикардия	Постоянная	Непостоянная (при волнениях)	Приступообразная (во время приливов)
Увеличение щитовидной железы	Характерно	Не характерно (но возможно сочетание с эндемическим зобом)	Не характерно (но возможно сочетание с эндемическим зобом)
Экзофтальм	Характерен	Отсутствует	Отсутствует
Дрожание пальцев вытянутых рук	Мелкое , постоянное, не умеи «шлются» после сильного сжатия области запястья	Крупное, размашистое, непостоянное (возникает при волнениях), исчезает при отвлечении внимания, после сильного сжатия области запястья	Крупное, размашистое , связано с волнениями , исчезает при отвлечении внимания
Холестерин крови	Понижен	Нормальный	Повышен
Состояние кожи	Эластичная, горячая, влажная, гиперемизованная	Кожа ладоней и стоп холодная , влажная, остальные участки нормальные	Кожа влажная, гиперемизована в момент прилива

Признаки	ДТЗ	НЦД	Климактерический невроз
Артериальное давление	Систолическое — повышено, диастолическое — понижено	Чаще нормальное. Иногда повышено или понижено (систолическое и диастолическое)	Чаще всего повышено (систолическое и диастолическое)
Границы сердца	При средней степени тяжести и тяжелой форме увеличены влево	Нормальные	Нормальные, при климактерической кардиопатии — небольшое увеличение влево
Поглощение ^{131}I щитовидной железой	Повышено через 2, 4, 24 ч	Нормальное или умеренно повышенное через 24 ч	Нормальное или умеренно повышенное через 24 ч
Содержание в крови T_3 , T_4	Высокое	Нормальное	Нормальное
ЭКГ	Амплитуда зубцов Р и Т повышена при легком течении, снижена при тяжелом, экстрасистолия , мерцательная аритмия	Норма или увеличение амплитуды зубца Т , почти всегда экстрасистолия	Иногда экстрасистолия , при климактерической кардиопатии несимметричный отрицательный Т

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто ДТЗ приходится дифференцировать с НЦД, климактерическим неврозом, **атеросклеротическим** кардиосклерозом, миокардитом. Дифференциально-диагностические признаки представлены в табл. 54-55.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. БАК: содержание холестерина, **триглицеридов, липопротеинов, глюкозы, аминотрансфераз**, общего белка и белковых фракций.
3. ИИ крови: содержание **В- и Т-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, иммуноглобулинов, **тиреостимулирующих** иммуноглобулинов, ЦИК.
4. Исследование функционального состояния щитовидной железы: определение содержания в крови тироксина, **трийодтиронина, тироксинсвязывающего тиреоглобулина**. При невозможности определения уровня **тиреоидных** гормонов в крови — захват ^{131}I щитовидной железой.
5. УЗИ щитовидной железы.
6. ЭКГ.
7. Консультация окулиста, исследование глазного дна.
8. Консультация невропатолога.

Примеры формулировки диагноза

1. Диффузный токсический зоб тяжелой степени, **тиреотоксическое** сердце (мерцательная аритмия, **тахисистолическая** форма, $\text{H}_{\text{Паст}}$), **офтальмопатия**.
2. Диффузный токсический зоб средней степени тяжести, **миокардиодистрофия**, $\text{H}_{\text{Ист}}$.

Табл. 55. Дифференциальная диагностика ДТЗ и заболеваний сердца

Признаки	Диффузный токсический зоб	Миокардит (ревматический, неревматический)	Атеросклеротический кардиосклероз с мерцательной аритмией
Анамнез	Нередко ДТЗ у родственников	Связь развития заболевания со стрептококковой (ревматизм) или вирусной инфекцией (неревматический миокардит)	Типичные приступы стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда
Возраст	Чаще всего средний	Чаще всего молодой	Преимущественно пожилой
Тахикардия	Постоянная	Обычно при физической нагрузке	При физической нагрузке
Боль в области сердца	Нехарактерна	Может быть тупая, ноющая, на купируется нитратами	Часто при нагрузке, приступообразная, купируется нитратами
Похудание	Характерно	Может наблюдаться	Нехарактерно
Одышка	При тяжелом течении	При физической нагрузке	При физической нагрузке
Отеки	Наблюдаются при тяжелом течении с развитием тиреотоксического сердца	Могут наблюдаться к концу дня при диффузном миокардите	Могут наблюдаться к концу дня или постоянно при недостаточности кровообращения
Симптомы невроза (раздражительность, суетливость)	Характерны	Нехарактерны	Не характерны
Увеличение щитовидной железы	Характерно	Не характерно (но возможно при сочетании с эндемическим зобом)	Не характерно (но возможно при сочетании с эндемическим зобом)
Экзофтальм	Характерен	Не характерен	Нехарактерен
Границы относительной сердечной тупости	Расширены при развитии миокардиодистрофии и мерцательной аритмии	Расширены	Расширены всегда и значительно
Тоны сердца	Зачастые	Ослаблены	Ослаблены
Аускультативная картина порока сердца	Не характерна	Характерна при ревматизме	Нехарактерна
Нарушения ритма сердца	Возможны экстрасистолия, мерцательная аритмия при развитии миокардиодистрофии	Очень часто экстрасистолия, мерцательная аритмия	Мерцательная аритмия
ЭКГ	Амплитуда зубцов R и T повышена при легком и снижена при тяжелом течении, мерцательная аритмия	Снижение вольтажа зубцов, смещение сегмента ST книзу от изолинии, удлинение интервала P-Q	Снижение сегмента ST книзу, отрицательный симметричный (коронарный) зубец T, мерцательная аритмия
Захват ¹³¹ I щитовидной железой	Увеличены, особенно через 2 и 4 ч	Нормальный	Нормальный
Содержание в крови T ₄ , T ₃	Увеличено	Нормальное	Нормальное
Содержание в крови холестерина	Снижено	Нормальное	Повышено
Эхокардиография	При тиреотоксическом сердце — снижение сократительной способности	Снижение сократительной способности, при ревматизме — данные за порок	Снижение сократительной способности, зоны гипокinesis

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ И ТИРЕОТОКСИЧЕСКАЯ КОМА

Тиреотоксический криз — тяжелое, угрожающее жизни больного осложнение токсического зоба, проявляющееся **резчайшим** обострением симптомов тиреотоксикоза.

Развитию криза способствуют следующие факторы:

- длительное отсутствие лечения тиреотоксикоза;
- **интеркуррентные инфекционно-воспалительные** процессы;
- тяжелая психическая травма;
- значительная физическая нагрузка;
- оперативное лечение любого характера;
- лечение токсического зоба радиоактивным йодом, а также хирургическое лечение заболевания, если предварительно не достигнуто **эутиреоидное** состояние; в этом случае в результате массивного разрушения щитовидной железы в кровь выделяется большое количество **тиреоидных** гормонов.

Патогенез криза заключается в чрезмерном поступлении в кровь тиреоидных гормонов и тяжелом токсическом поражении сердечно-сосудистой системы, **печени**, нервной системы и надпочечников.

Клиника тиреотоксического криза:

- сознание сохранено;
- резкое возбуждение (вплоть до психоза с бредом и галлюцинациями), незадолго до комы возбуждение сменяется прострацией, адинамией, мышечной слабостью, апатией;
- лицо красное, резко **гиперемировано**;
- глаза широко раскрыты (выраженный экзофтальм), мигание редкое;
- **профузная** потливость, в дальнейшем сменяющаяся сухостью кожи вследствие выраженного обезвоживания;
- кожа горячая, **гиперемированная**;
- высокая температура тела (до 41–42 °С);
- **тошнота**, неукротимая рвота;
- язык и губы сухие, потрескавшиеся;
- **профузный** понос, возможны разлитые боли в животе;
- пульс частый, аритмичный, слабого наполнения;
- при **аускультации** сердца определяются тахикардия, мерцательная аритмия и другие нарушения ритма, систолический шум в области верхушки сердца;
- высокое систолическое АД, **диастолическое** АД значительно снижено, при далеко зашедшем кризе систолическое АД резко снижается, возможно развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности;

- возможно увеличение печени и развитие желтухи;
- содержание в крови Т₃ и Т₄ увеличено;

При **прогрессировании** криза развивается **тиреотоксическая кома**, характеризующаяся полной потерей сознания, коллапсом, остальная симптоматика та же, что и при **тиреотоксическом кризе**.

ТОКСИЧЕСКАЯ АДЕНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Токсическая аденома щитовидной железы (болезнь **Пламмера**) — заболевание, характеризующееся наличием узла (аденомы), автономно **гиперпродуцирующего тиреоидные** гормоны, и гипоплазией и снижением функции остальной части щитовидной железы.

Этиология заболевания неизвестна. Токсическая аденома может возникать в ранее существовавшем нетоксическом **узле**, в связи с этим узловый **эутиреоидный** зоб рассматривается как фактор риска развития токсической аденомы. В основе патогенеза заболевания лежит автономная гиперпродукция **тиреоидных** гормонов аденомой, которая не регулируется **тиреотропным** гормоном. Аденома **секретирует** в большом количестве преимущественно **трийодтиронин**, что приводит к подавлению продукции **тиреотропного** гормона. При этом снижается активность остальной ткани щитовидной железы, окружающей аденому.

Токсическая аденома щитовидной железы обычно имеет микрофолликулярное строение. Иногда токсическая аденома бывает злокачественной.

Клиническая картина

Клинические симптомы болезни обусловлены гиперпродукцией аденомой тиреоидных гормонов (тиреотоксикозом) и соответствуют симптоматике диффузного токсического зоба. При пальпации щитовидной железы определяется узел с четкими контурами, он смещается при глотании, безболезнен. Регионарные лимфоузлы не увеличены. В отличие от ДТЗ не характерны **офтальмопатия** и **плетипиальная** микседема.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК, БАК — изменения те же, что и при диффузном токсическом зобе.
2. ИИ крови без существенных изменений.
3. Определение содержания в крови тиреоидных гормонов и **тиреотропина** — увеличение уровня Т₃ и Т₄ (преимущественно Т₃); содержание **тиреотропина** снижено или нормальное.
4. УЗИ щитовидной железы: определяется узел.

5. Радиоизотопное **сканирование** щитовидной железы выявляет в месте пальпируемого узлового образования интенсивное поглощение изотопа («горячий узел»), поглощение же изотопа остальной тканью железы резко снижено или отсутствует.
6. **Тепловизионное** (термографическое) **исследование** щитовидной железы: выявляется «горячий узел».

Дифференциальная диагностика ДТЗ и токсической аденомы щитовидной железы представлена в табл. 56.

Табл. 56. Дифференциально-диагностические различия диффузного токсического зоба и токсической аденомы щитовидной железы

Признаки	Диффузный токсический зоб	Токсическая аденома
Пальпация щитовидной железы	Диффузное увеличение	Пальпируется плотный узел
Симптоматика тиреотоксикоза	Выражена	Выражена
Офтальмопатия	Характерна	Отсутствует
Претибиальная микседема	Бывает у 3-4% больных	Не бывает
Содержание в крови тиреоидных гормонов	Увеличено содержание в крови T₄ и T₃	Увеличено содержание в крови преимущественно T₃ (три-йодтирониновый тиреотоксикоз), в меньшей степени — T₄
Содержание в крови тиреотропина	Снижено	Снижено или нормальное
Радиоизотопное сканирование щитовидной железы	Диффузное увеличение железы с равномерно повышенным накоплением изотопа	«Горячий узел» со снижением или отсутствием накопления изотопа в окружающей ткани
УЗИ щитовидной железы	Диффузное увеличение железы	Определяется узел
Содержание в крови тиреостимулирующих иммуноглобулинов	Определяются в большом количестве	Не определяются

Программа обследования та же, что и при диффузном токсическом зобе.

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — гетерогенный синдром, характеризующийся снижением или полным выпадением функции щитовидной железы и изменениями функции различных органов и систем, обусловленными недостаточным содержанием в организме тиреоидных гормонов.

Этиология

Причины **гипотиреоза** представлены в этиологической классификации.

Этиологическая классификация гипотиреоза

I. Первичный гипотиреоз (обусловлен поражением самой щитовидной **железы**).

1. Врожденный:

- гипоплазия или аплазия щитовидной железы;
- наследственно обусловленные дефекты биосинтеза **тиреоидных** гормонов (врожденные дефекты ферментных систем, дефекты биосинтеза **тиреоглобулина**).

2. Приобретенный:

- послеоперационный (**струмэктомия**);
- лечение радиоактивным йодом и ионизирующее облучение щитовидной железы (пострадиационный гипотиреоз);
- воспалительные заболевания щитовидной железы (**тиреоидиты**, особенно **аутоиммунный**);
- недостаточное поступление йода в организм (эндемический зоб и кретинизм);
- воздействие лекарственных препаратов (**тиреостатиков, кордарона**);
- неопластические процессы в щитовидной железе.

II. Вторичный гипотиреоз (обусловлен поражением **гипофизарной** зоны и снижением секреции **тиреотропина**):

- ишемия **аденогипофиза** вследствие обильной **кровопотери** во время родов или травмы;
- воспалительные процессы в области гипофиза;
- опухоль, исходящая из **тиреотропинпродуцирующих** клеток гипофиза;
- лекарственные воздействия (длительное лечение **большими** дозами резерпина, леводопа, парлодела и др.);
- аутоиммунное поражение гипофиза.

III. Третичный гипотиреоз (обусловлен поражением гипоталамуса и снижением секреции **тиреолиберина**):

- воспалительные процессы в области гипоталамуса;
- черепно-мозговые травмы;
- опухоли головного мозга;
- лечение препаратами **серотонина**.

IV. Периферический гипотиреоз (вследствие инактивации **тиреоидных** гормонов в процессе циркуляции или снижения чувствительности периферических тканей к **тиреоидным** гормонам):

- инактивация тиреоидных гормонов антителами в процессе циркуляции;
- семейное снижение чувствительности рецепторов **тиреоидзависимых** периферических тканей к тиреоидным гормонам;
- нарушение конверсии **T₄** в T₃ в печени и почках;
- избирательная **резистентность** к T₄ (дефект транспорта T₄ через плазматическую мембрану в **цитозоль** клетки).

У **95%** больных наблюдаются первичный гипотиреоз, в **5%** случаев — остальные этиологические формы гипотиреоза. Периферическая форма гипотиреоза наименее изучена и трудно **поддается** лечению.

О принадлежности гипотиреоза к той или иной этиологической группе можно судить на основании анамнеза и гормональных маркеров нарушений функции щитовидной железы (см. раздел «Лабораторные данные при **гипотиреозе**»).

Патогенез

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению метаболизма белка (замедление синтеза и распада), накоплению в тканях **гликопротеина** муцина, **гиалуроновой** и **хондроитинсерной** кислот, которые обладают способностью задерживать воду и вызывают слизистый отек тканей и органов, способствуют развитию гидроторакса и гидроперикарда.

Дефицит тиреоидных гормонов приводит также к нарушению метаболизма **липидов** (замедление их распада и снижение утилизации), вследствие чего развивается **гиперхолестеринемия**, **гипертриглицеридемия**, **гиперпребета-** и **β-липопротеинемия**, что способствует быстрому развитию и **прогрессированию** атеросклероза.

Нарушение метаболизма углеводов проявляется уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике и замедлением ее утилизации клетками, снижением процессов окислительного **фосфорилирования** и обмена глюкозы по пути гликолиза.

Указанные метаболические нарушения, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, приводят к нарушению энергообразования, выраженным дистрофическим изменениям во всех органах и тканях, нарушению эритропоэза, значительным изменениям функционального состояния центральной и периферической нервной системы. Наблюдается также нарушение функции других эндокринных желез, в частности снижается синтез **соматотропина**, уменьшается метаболизм **кортизола**. Претерпевает изменения электролитный обмен — обычно снижается содержание в крови калия, увеличивается уровень натрия.

Морфологические изменения при гипотиреозе в определенной мере обусловлены этиологическими факторами. При всех вариантах первичного гипотиреоза наблюдается атрофия железистой ткани щитовидной железы, значительное уменьшение **фолликулов**, разрастание фиброзной **ткани**, фолликулярный эпителий (**тиреоциты**) становится плоским. В гипофизе при первичном гипотиреозе отмечается гиперплазия клеток, вырабатывающих **тиреотропин**.

При вторичном гипотиреозе возможны морфологические изменения клеток, продуцирующих тиреотропин, при третичном гипотиреозе наблюдаются изменения в гипоталамусе.

Клиническая картина

Гипотиреоз может наблюдаться в любом возрасте, чаще **болеют** женщины.

Больные предъявляют характерные *жалобы*, позволяющие заподозрить заболевание:

- прогрессирующая общая и мышечная слабость; повышенная утомляемость;
- ощущение постоянной зябкости;
- сонливость;
- увеличение массы тела;
- снижение памяти;
- отечность лица, рук, нередко всего тела;
- запоры;
- затруднение речи;
- сухость кожи;
- выпадение волос;
- нарушение половых функций;
- изменение тембра голоса на низкий, грубый;
- снижение слуха (в связи с отеком евстахиевой трубы и структур среднего уха).

При *осмотре* больных обращают на себя внимание следующие проявления заболевания:

- больные **адинамичны, апатичны**, заторможены, сонливы; медлительны;
- кожа имеет бледновато-желтоватый **оттенок** (бледность обусловлена анемией, желтоватый оттенок, особенно в области ладоней, связан со снижением образования витамина А из провитамина А каротина); холодная (особенно кисти, стопы);
- выраженное шелушение кожи и гиперкератоз преимущественно в области локтевых, коленных суставов, пяточной области;
- лицо одутловато с выраженным **периорбитальным** отеком, веки припухшие, губы утолщены;
- температура тела снижена;

- руки и ноги **отечны**, **причем** не остается углубления после надавливания, в отличие от сердечных отеков; при тяжелых степенях гипотиреоза возможна выраженная отечность всего тела;
- волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях (симптом **Хертога**), конечностях, растут очень медленно; ногти тонкие, легко **ломаются**, тусклые с продольной или поперечной **исчерченностью**;
- речь **замедлена**, больные с трудом произносят слова (во многом это обусловлено значительным увеличением языка, что вызывает дизартрию), нередко больные с трудом вспоминают необходимые слова, что тоже замедляет речь; голос низкий, грубый (отек и утолщение голосовых связок);
- возможно появление симптомов **офтальмопатии** (как правило, при аутоиммунной форме заболевания);
- характерно поражение мышц, в основе которого лежит отек, дистрофия и гипертрофия мышечных волокон. Поражаются преимущественно проксимальные мышцы конечностей, плечевого и тазового поясов. Клиническими проявлениями **гипотиреоидной миопатии** являются мышечная слабость, боли и скованность мышц, увеличение объема и плотности мышц. Характерным является синдром **Хоффмана**, который включает:
 1. гипертрофию проксимальных мышц;
 2. мышечную слабость, болезненные мышечные спазмы;
 3. скованность мышц после физической нагрузки;
 4. замедленное расслабление мышц после физической нагрузки;
 5. **брадикардию**.

Изменения органов и систем

Сердечно-сосудистая система

Клиника поражения сердечно-сосудистой системы обусловлена длительностью и выраженностью гипотиреоза.

Наибольшие изменения выявляются при выраженных и длительно текущих формах. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются всегда и обусловлены дефицитом **тиреоидных** гормонов. Механизм поражения миокарда при гипотиреозе показан на рис. 11.

Клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы:

- кардиалгия, возможны типичные приступы стенокардии,
- нарушения ритма сердечной деятельности — у подавляющего большинства больных **брадикардия**, экстрасистолическая аритмия и лишь у **5-10%** больных возможна тахикардия (вероятно, за счет анемии и выраженной недостаточности кровообращения);



Рис. 11. Схема поражения миокарда при гипотиреозе.

- увеличение границ сердца (обусловлено развитием **миокардиодистрофии** и **кардиомегалии**, а также гидроперикардом). Выпот в полость перикарда выявляется с помощью **эхокардиографии** у 30-80% больных в количестве от 15 до 100 мл и более; **перикардальная** жидкость богата холестерином и белком;
- глухость тонов сердца, интенсивный систолический шум в области верхушки сердца;
- при тяжелом поражении миокарда и выраженном гидроперикарде развивается недостаточность кровообращения;
- на ЭКГ кроме **брадикардии**, отмечаются низкий вольтаж зубцов, снижение сегмента ST книзу от изолинии;
- артериальное давление повышено у 10-50% больных, у остальных оно может быть нормальным или пониженным. Причинами артериальной **гипертензии** являются повышение периферического сопротивления, снижение продукции **предсердного натрийуретического** фактора, повышение чувствительности артериальной стенки к сосудосуживающему действию **катехоламинов**.

Желудочнокишечный тракт

При гипотиреозе развивается атрофия и отек слизистой оболочки желудка и кишечника, а также снижение моторной функции **желудочнокишечного тракта**. Клинически это проявляется хроническим гастритом (снижение аппетита, чувство тяжести в **эпигастрии** после еды, отрыжка воздухом, снижение кислотности и объема желудочного сока), нарушением всасывательной способности кишечника. Нарушение моторной функции желудочнокишечного тракта приводит к тошноте, рвоте, растяжению **желудка**,

кишечника, выраженным запорам, в тяжелых случаях — к **мегаколон** и даже паралитической кишечной непроходимости.

Почки

Функция почек при гипотиреозе нарушается. Уменьшается скорость почечного кровотока, **клубочковой** фильтрации, что приводит к снижению диуреза, задержке жидкости и натрия в организме. В анализах мочи отмечается **протеинурия**. Больные предрасположены к развитию хронического пиелонефрита.

Органы дыхания

В связи с набуханием слизистой оболочки носа затруднено носовое дыхание. Часто наблюдается вазомоторный ринит. Больные предрасположены к развитию пневмоний и острых респираторных вирусных заболеваний.

Нервная система

У 80% больных наблюдается поражение периферической нервной системы в виде **мононейропатии**. Проявляется это **парестезиями**, онемением рук, ног, возможно развитие **карпального, кубитального** туннельных синдромов (вследствие **сдавления** нервных стволов в **костно-связочных** каналах), характерно снижение сухожильных рефлексов.

Нарушение функционального состояния головного мозга проявляется снижением памяти, умственной работоспособности, не критичностью к себе, окружающим, необщительностью, заторможенностью, сонливостью. В тяжелых случаях возможны нарушения психики: депрессия, галлюцинации, бред

Так как **тиреоидные** гормоны необходимы для созревания и **дифференцировки** ЦНС, то при врожденном гипотиреозе при отсутствии своевременной заместительной терапии **тиреоидными** гормонами нарушается нормальное психическое развитие, наблюдается умственное недоразвитие (кретинизм).

Эндокринные железы

У больных гипотиреозом часто наблюдаются признаки поражения многих эндокринных желез.

Отмечается снижение функциональных резервов **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой** системы. Характерно снижение образования **кортизола** и уменьшение его метаболизма. Нарушается функция половых желез у женщин: наблюдается аменорея, бесплодие. При первичном гипотиреозе часто имеется сочетание **гиперпролактинемии, галактореи** и аменореи. Недостаток **тиреоидных** гормонов приводит к увеличению секреции **тиреолиберина**, который способствует повышению продукции **пролактина** **адено-гипофизом**, **гиперпролактинемия** блокирует действие **гонадотропинов** на уровне яичников, что приводит к **аменорее**.

У мужчин исчезает **libido sexualis**, **развивается** половая слабость.

Нередко гипотиреоз сочетается с **инсулинзависимым** сахарным диабетом, при этом возможны частые гипогликемии, так как при гипотиреозе нарушается всасывание углеводов в кишечнике. Сочетание гипотиреоза с ИЗСД **обусловлено** развитием аутоиммунных механизмов.

Система кроветворения

У больных, как правило, развивается **гипохромная** анемия (что обусловлено снижением всасывания железа в тонком кишечнике и отсутствием стимулирующего влияния **тиреоидных** гормонов на **эритропоэз**), реже — **В₁₂-дефицитная** анемия (вследствие нарушения всасывания витамина **В₁₂** в кишечнике).

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: гипохромная анемия, тенденция к лейкопении, **лимфоцитоз**, увеличение СОЭ.
2. ОА мочи: возможна **протеинурия**, уменьшение диуреза.
3. БАК: увеличение содержания в крови холестерина, **триглицеридов**, **пребета-** и **беталипопротеинов**, снижено содержание общего белка и **альбуминов**, возможна **гипергаммаглобулинемия**, повышение уровня **креатинфосфокиназы**, **лактатдегидрогеназы**.
4. ИИ крови: наблюдаются изменения преимущественно при гипотиреозе, обусловленном аутоиммунным **тиреоидитом** (см. главу «Аутоиммунный **тиреоидит**»).
5. ЭКГ: **брадикардия**, низкий вольтаж зубцов, снижение интервала ST к низу от изолинии.
6. **Эхокардиография**: увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной способности миокарда, наличие гидроперикарда.
7. УЗИ щитовидной железы: уменьшение размеров при первичном гипотиреозе (**атрофическая** форма аутоиммунного **тиреоидита**, **струмэктомия**).
8. Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга: обнаружение увеличения гипофиза, если вторичный гипотиреоз обусловлен опухолевым поражением гипофиза.
9. **Рефлексометрия**: удлинение рефлекса ахиллова сухожилия более 300 мс.
10. Исследование функционального состояния щитовидной железы: показатели значительно снижены.

Показатели уровня тиреоидных гормонов и **тиреотропина** в крови позволяют судить об этиологических формах гипотиреоза (табл. 57).

По степени выраженности гормональной недостаточности различают *субклинический* и *явный* (манифестный) гипотиреоз.

Табл. 57. Гормональные маркеры этиологических вариантов гипотиреоза

Показатели	Первичный гипотиреоз	Вторичный гипотиреоз	Третичный гипотиреоз	Периферический гипотиреоз
Содержание в крови тиреотропина	Повышено	Понижено	Понижено	Нормальное
Содержание в крови Т ₄ (общего и свободного)	Снижено	Снижено	Снижено	При семейной резистентности к тиреоидным гормонам увеличено содержание свободного Т ₄ и Т ₃ , при избирательной резистентности к Т ₄ повышено содержание свободного и общего Т ₄
Содержание в крови Т ₃ (общего и свободного)	Снижено	Снижено	Снижено	При избирательной резистентности к Т ₄ повышено содержание общего и свободного Т ₃
Тест со стимуляцией ТТГ	Уровень тиреоидных гормонов в крови не повышается	Уровень Т ₃ , Т ₄ в крови повышается	Уровень Т ₃ , Т ₄ в крови не повышается	Уровень Т ₃ , Т ₄ в крови повышается
Тест со стимуляцией тиреотропином	Уровень тиреотропина повышается, уровень Т ₃ , Т ₄ в крови повышается	Уровень тиреотропина, Т ₃ , Т ₄ в крови не повышается	Уровень тиреотропина, Т ₃ , Т ₄ в крови повышается	Аномальное увеличение тиреотропина в крови, возможно повышение в крови Т ₃ , Т ₄
Захват ¹³¹ I щитовидной железой	Снижен	Снижен	Снижен	Нормальный
Тироксин-связывающая способность белков крови	Повышена	Повышена	Повышена	Нормальная

Субклинический (лабораторный) гипотиреоз диагностируется при отсутствии характерных жалоб и объективных проявлений заболевания, но при соответствующем лабораторном подтверждении диагноза (табл. 58). Явный гипотиреоз характеризуется четкими клиническими проявлениями заболевания и подтверждается лабораторными исследованиями гормонального статуса.

В клинической практике выделяют легкую, **среднетяжелую** и тяжелую формы заболевания.

Легкая форма гипотиреоза имеет **малосимптомную** клиническую картину:

- основные жалобы: сонливость днем, медлительность в движениях, **отечность** лица, увеличение массы тела, снижение памяти и активного внимания, ощущение легкой мышечной слабости;

Табл. 58. Лабораторные критерии гипотиреоза

Вид гипотиреоза	Содержание в крови тиреотропина	Содержание в крови общего Т ₃	Содержание в крови общего Т ₄
1 Субклинический гипотиреоз			
• первичный	Повышено	Норма или повышено	Норма или снижено
• вторичный	Снижено	Норма или повышено	Норма или снижено
2 Явный гипотиреоз			
• первичный	Повышено	Снижено	Снижено
• вторичный	Снижено	Снижено	Снижено

- изменения сердечно-сосудистой системы: **брадикардия** (частота пульса 60 в 1 мин), АД в пределах нормы, ЭКГ без существенных изменений, возможна незначительно выраженная **экстрасистолия** (до 15 экстрасистол в час), на **эхокардиограмме** выявляется утолщение хорд митрального клапана;
- поражение нервно-мышечной системы минимальное, мышечная сила снижена незначительно;
- патология психической сферы: **неврозоподобная** симптоматика, нарушения неврастенического и психастенического характера.

Гипотиреоз средней степени тяжести характеризуется выраженными симптомами заболевания:

- основные жалобы и данные объективного исследования свидетельствуют о четко выраженной клинической картине болезни;
- изменения сердечно-сосудистой системы: брадикардия (частота пульса 50 в 1 мин и реже), артериальная **гипотензия**, на ЭКГ отмечается снижение амплитуды зубца Т, депрессия сегмента ST, умеренно выраженная **экстрасистолия** (15-20 экстрасистол в час), **эхокардиография** выявляет асимметричную **септальную** гипертрофию миокарда, нарушение систолической и **диастолической** функции сердца, снижение показателей сердечного выброса;
- патология нервно-мышечной системы выражена значительно: наблюдаются **миопатии**, в том числе глазная форма в виде двустороннего птоза, снижение мышечной силы, замедление рефлексов, **нейропатии**;
- патология психической сферы: прогрессирующее снижение памяти, интеллекта, игнорирование симптомов болезни.

Тяжелая форма гипотиреоза характеризуется следующими особенностями:

- субъективные и объективные признаки заболевания резко выражены, демонстративны;

Табл. 59. Дифференциальная диагностика гипотиреоза и хронического гломерулонефрита

Признаки	Гипотиреоз	Хронический гломерулонефрит
Зябкость	Характерна	Не характерна
Заторможенность	Характерна	Не характерна (может быть в терминальной стадии ХПН)
Сонливость	Характерна	Не характерна (может быть в терминальной стадии ХПН)
Головная боль	Нехарактерна	Характерна
Память	Снижена	Нормальная
Выпадение волос	Характерно	Не характерно
Кожа	Плотная, сухая, шелушащаяся, с восковым оттенком, бледно-желтоватая , холодная	Бледная, не холодная, шелушащаяся (обычно при выраженной ХПН)
Отеки	Общие плотные отеки в течение всего времени суток	Мягкие отеки, преимущественно на лице. Лицо пастозно преимущественно утром, во второй половине дня пастозность лица выражена меньше
Пульс	Брадикардия	Чаше нормокардия , возможна тахикардия
Артериальное давление	Нередко понижено, может быть нормальным или повышенным	Как правило, повышено
Общий анализ мочи	Возможна протеинурия (небольшая)	Протеинурия, цилиндрурия , микрогематурия
Понижение содержания в крови тироксина, трийодтиронина	Характерно	Не характерно
УЗИ почек	Нормальные размеры	Уменьшенные размеры
Эффект тиреостатических гормонов	Отеки, анемия исчезают	Отеки, анемия остаются

- изменения **сердечно-сосудистой** системы: **брадикардия** (до 40 сокращений сердца в 1 мин), выраженная артериальная **гипотензия**, частая **экстрасистолия** (более 30 в час), нарушения ритма сердца, на ЭКГ — снижение вольтажа во всех отведениях, снижение **амплитуды** зубца Т и депрессия сегмента ST, на **эхокардиограмме** — асимметричная **септальная** гипертрофия миокарда, **нарушение** систолической и **диастолической** функции сердца, объемные **показатели** сердечного выброса снижены, периферическое сопротивление повышено;
- патология нервно-мышечной системы максимально выражена, сила и тонус мышц резко снижены;
- патология психической сферы резко выражена: память и интеллект значительно снижены, преобладают апатия, ипохондрия, меланхолия.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика гипотиреоза и хронического гломерулонефрита

Нередко гипотиреоз ошибочно принимают за хронический гломерулонефрит в связи с наличием общих для этих двух заболеваний симптомов: отеков, **пастозности** лица, бледности, анемии, увеличения СОЭ («почечная маска» гипотиреоза) Дифференциально-диагностические различия представлены в табл. 59.

Дифференциальная диагностика гипотиреоза и анемии

Анемия характерна для гипотиреоза. Иногда она достаточно выражена («анемичная» маска гипотиреоза) и заболевание путают с **железодефицитной** или **В₁₂-дефицитной** анемией.

Различия между этими заболеваниями представлены в табл. 60.

Дифференциальная диагностика гипотиреоза и недостаточности кровообращения

Общими признаками для гипотиреоза и хронической недостаточности кровообращения являются одышка, отечность, изменения ЭКГ.

Дифференциальная диагностика этих состояний представлена в табл. 61.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: содержание холестерина, **триглицеридов**, **липопротеинов**, белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, мочевины, **креатинина**, **креатинфосфокиназы**, **лактатдегидрогеназы**.
3. ИИ крови: содержание Т- и **В-лимфоцитов**, субпопуляций **Т-лимфоцитов**, ЦИК, иммуноглобулинов, антител к **тиреоглобулину**, **микросомальной** фракции фолликулярного эпителия.
4. Определение содержания в крови Т₃, Т₄ (общего содержания и свободных **фракций**), **тиреотропина**, **тироксинсвязывающего** глобулина, постановка стимулирующих тестов с **тиреотропином** и **тиреолиберин**ом для дифференциальной диагностики первичного, вторичного и третичного гипотиреоза.
5. УЗИ щитовидной железы.
6. Радиоизотопное сканирование **щитовидной** железы.
7. Поглощение ¹³¹I щитовидной железой (при невозможности определить уровень **тиреоидных** гормонов в крови).
8. ЭКГ.
9. Консультация окулиста (**нейроофтальмологическое** исследование).
10. Компьютерная или **магниторезонансная** томография головного мозга.

Табл. 60. Дифференциальная диагностика гипотиреоза и анемии

Признаки	Гипотиреоз	Анемия железодефицитная	Анемия В₁₂-дефицитная
Общая отечность, пастозность лица	Характерна	Не характерна	Не характерна
Кожа	Бледная, с желтоватым оттенком, сухая, холодная	Бледная, не холодная	Бледновато-желтушная , не холодная
Сонливость, адинамия	Характерна	Не характерна	Не характерна
Пульс	Брадикардия	Тахикардия	Тахикардия
Гидроперикард (при эхографии)	Характерен	Не характерен	Не характерен
Анализ крови	Гипохромная анемия, увеличение СОЭ, лимфоцитоз , тенденция к лейкопении	Гипохромная анемия, пойкилоцитоз , анизоцитоз , СОЭ не увеличена	Нормохромная или гиперхромная анемия, макроцитоз , гиперсегментированные нейтрофилы , тенденция к лейкопении, СОЭ не увеличена
Гепатоспленомегалия	Не характерна	Не характерна	Часта бывает
Содержание железа в крови	Нормальное или небольшое снижение	Снижено	Нормальное
Миелограмма	Без существенных изменений	Снижение количества сидеробластов	В большом количестве мегалобласты
Содержание в крови T₄ , T₃	Снижено	Нормальное	Нормальное
Эффективный метод лечения анемии	Назначение тиреоидных гормонов	Лечение препаратами железа	Лечение витамином В₁₂

Гипотиреоз у новорожденных

Гипотиреоз **новорожденных** может быть связан с гипоплазией щитовидной железы, дефицитом ферментов, участвующих в биосинтезе **тиреоидных** гормонов, дефицитом йода во время внутриутробного развития плода.

Гипотиреоз у новорожденных проявляется следующими клиническими и лабораторными признаками:

- большая масса тела новорожденного;
- выраженная отечность лица, **кистей**, стоп, плотная кожа;
- низкая температура тела;
- вялость;
- слабый сосательный рефлекс;
- интенсивная прибавка в весе;

Табл. 61. Дифференциальная диагностика гипотиреоза и недостаточности кровообращения

Признаки	Гипотиреоз	Недостаточность кровообращения
Отеки	Тотальная пастозность, отеки плотные, не оставляют ямки при надавливании	Отеки преимущественно в области голеней и стоп, при тяжелой недостаточности кровообращения — возможна анасарка, отеки мягкие, остаются ямки при надавливании
Кожа	Сухая, шелушащаяся, холодная	Обычная, кисти и стопы холодные, цианотичные
Акроцианоз	Не характерен	Характерен
Пульс	Брадикардия	Тахикардия, часто мерцательная аритмия
Аускультация сердца	Глухость тонов	Возможен ритм галопа
Эффективные лечебные мероприятия	Применение тиреоидных гормонов	Диуретики, вазодилататоры, сердечные гликозиды
Содержание в крови T_3 , T_4	Снижено	Нормальное

- повышение уровня **тиреотропина** в крови (определение содержания в крови тиреотропина является **скрининговым** методом диагностики гипотиреоза у новорожденных); **тиреотропин** определяется на 4-5 день с помощью теста — полоски «**неонаталь**», на которую наносится капля крови, взятой из пятки.

Гипотиреоз у детей проявляется теми же клиническими и лабораторными **признаками**, что и у взрослых, но кроме того, резким отставанием в росте, половом, физическом и умственном развитии. Характерно значительное отставание костного возраста от паспортного.

Гипотиреоидная кома

Гипотиреоидная кома — крайне тяжелое проявление гипотиреоза, характеризующееся **резчайшим** обострением всех симптомов заболевания и потерей сознания.

Основные *причины*, приводящие к развитию **гипотиреоидной** комы:

- переохлаждение;
- **инфекционно-воспалительные** процессы, в частности, пневмония (она протекает без лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза);
- хирургические вмешательства;
- травмы;
- лечение **седативными** средствами, **транквилизаторами**, **нейролептиками**, **снотворными**, особенно при употреблении этих средств часто и в больших дозах;

- длительно недиагностированный гипотиреоз и, следовательно, длительное **отсутствие** лечения;
- несистематическое лечение, прием заместительных средств в **недостаточных** дозах, особенно в холодную пору года;
- злоупотребление алкоголем, алкогольное опьянение;
- **желудочнокишечные** и другие кровотечения;
- гипогликемия любого происхождения;
- гипоксия любого **генеза**.

В основе **патогенеза гипотиреоидной** комы лежит тяжелое, прогрессирующее нарушение всех видов обмена, вызванное длительной недостаточностью щитовидной железы, что проявляется резким угнетением окислительных ферментативных процессов в ткани мозга. Большое значение имеет также токсическое действие углекислоты, накапливающейся в организме вследствие альвеолярной **гиповентиляции**, а также гипотермия, выраженная **надпочечниковая недостаточность**, сердечно-сосудистая недостаточность. Для гипотиреоидной комы характерна следующая **симптоматика**:

- постепенное развитие комы: прогрессирующие вялость, сонливость, постепенно сменяющиеся полной потерей сознания;
- кожа больного сухая, шелушащаяся, бледно-желтушная, холодная, температура тела значительно снижена (**«гипотермическая кома»**);
- лицо пастозное, одутловатое, бледно-желтоватого цвета, характерный плотный отек кистей, голеней, стоп;
- выраженная **брадикардия**, глухость тонов сердца;
- артериальная гапогензия, возможно развитие **левожелудочковой** недостаточности;
- редкое дыхание;
- накопление в серозных полостях (брюшной, плевральной, полости перикарда) **муциноподобного** вещества, что проявляется укорочением перкуторного звука в боковых отделах живота, расширением границ сердца, появлением зоны тупого перкуторного звука над легкими с исчезновением везикулярного дыхания в этой зоне; распознаванию этого синдрома способствует УЗИ;
- снижение мышечного тонуса;
- резкое снижение и даже исчезновение сухожильных рефлексов;
- **олигоанурия**;
- атония гладкой мускулатуры, что проявляется синдромами острой задержки мочи или быстро развивающейся динамической и даже механической (**мегаколон**) кишечной непроходимости.

Лабораторные данные: анемия, увеличение СОЭ; резко снижено содержание **T₃, T₄** в крови; исследование показателей кислотно-

щелочного равновесия и газового состава крови выявляет **гиперкапнию** и выраженный ацидоз, гипоксию; возможна гипогликемия; снижено содержание **кортизола** в крови; значительно увеличено содержание холестерина и **β -липопротеинов** в крови.

ТИРЕОИДИТЫ

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ (АИТ)

Аутоиммунный **тиреоидит** (АИТ) — хронический воспалительный процесс в щитовидной железе аутоиммунного **генеза**.

Распространенность АИТ колеблется от 0.1 до 1.2% у детей и до **6-11%** у женщин старше 60 лет (**Matsuura и соавт**, 1990). По данным **Weetman** (1992) частота клинически выраженных форм АИТ составляет 1%. Субклинический тиреоидит и циркулирующие антитела обнаруживаются у **10-15%** практически здоровых лиц, находящихся в **эутиреоидном** состоянии.

АИТ впервые описан **Хашимото** в 1912 г.

Этиология

И. Д. Левит (1991) выделяет три группы этиологических факторов: внешние, внутренние и заболевания, при которых АИТ является «второй» болезнью.

Внутренними этиологическими факторами являются наследственные и предрасполагающие факторы.

Роль наследственности в развитии АИТ подтверждается наличием семейных форм заболевания, одновременным возникновением заболевания у близнецов (у однояйцевых — в 30-60% **случаев**, у разнояйцевых — в 3-9% случаев), сочетанием АИТ с другими аутоиммунными заболеваниями (хроническим активным гепатитом, **B_{12} -дефицитной** анемией, ИЗСД и др.) в одной семье.

Генетическим маркером АИТ являются определенные антигены системы **HLA**. Гипертрофическая форма АИТ наиболее часто сочетается с **HLA DR₃**, возможно сочетание с **HLA B₈**. Маркером более значительного родственного риска развития АИТ является **HLA DQw₇** (**Н. А. Петунина, Г. А. Герасимов**, 1997).

Предрасполагающим внутренним фактором является нарушение иммунного и эндокринного **гомеостаза** в пубертатном, климактерическом периодах, при беременности, родах, а также при старении.

К внешним этиологическим факторам относятся:

1. Загрязнение окружающей среды отходами промышленных предприятий, что может оказать отрицательное влияние на иммунный гомеостаз человека и способствовать развитию АИТ.

2. Использование ядохимикатов в сельском хозяйстве, что оказывает **иммунотропное** влияние, особенно у лиц, непосредственно с ними **работающих**, так как возможно поступление этих веществ в организм человека (с пищей, воздухом).
3. Лечение препаратами лития. Литий является **гаптеном тиреоидного** антигена и индуцирует продукцию **антититреоидных** антител и развитие аутоиммунного **тиреоидита**.
4. Длительный прием избыточного количества йода увеличивает частоту **АИТ**, в том числе и у лиц, генетически к нему предрасположенных, так как индуцирует продукцию антититреоидных **аутоантител**. Это возможно только при применении высоких доз йода (десятки и сотни миллиграммов). Такие количества содержатся в **амиодароне (кордароне)**, **рентгеноконтрастных** веществах, некоторых антисептиках. Применение йода в суточной дозе 100-200 **мкг** (нормальная суточная потребность) не способствует развитию АИТ.
5. Воздействие малых доз ионизирующей радиации ведет к повышенной продукции антититреоидных антител и нарастанию напряженности **антититреоидного аутоиммунитета** (Э. П. Касаткина и соавт., 1995), т. е. может стать причиной АИТ.
6. Вирусная, бактериальная, **иерсиниозная** инфекция может индуцировать развитие АИТ.
7. Лечение интерфероном вызывает экспрессию молекул **HLA-II-класса** на **тиреоцитах** и может запускать аутоиммунные реакции, т. е. способствовать развитию АИТ.

АИТ может сопутствовать другим заболеваниям щитовидной железы и быть «второй болезнью». Это возможно при диффузном токсическом, эндемическом и спорадическом зобе, аденоме и раке щитовидной железы.

Патогенез

Аутоиммунный **тиреодит** — следствие взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. В основе болезни лежат дефицит **Т-супрессорной** функции лимфоцитов (приобретенный под влиянием внешних факторов или врожденный), высвобождение антигенов щитовидной железы (**тиреоглобулина**, коллоидного компонента и **микросомального** антигена), поступление их в кровь и появление антител к ним.

В условиях снижения Т-супрессорной функции лимфоцитов активируются **Т-лимфоциты-хелперы**, под влиянием которых **В-лимфоциты** трансформируются в плазматические клетки и начинается гиперпродукция антител к вышеуказанным **тиреоидным** антигенам. Наличие **HLA-DR₃** индуцирует **хелперную** функцию **Т-лимфоцитов**. Существует мнение (Volpe, 1988), что в условиях снижения Т-супрессорной функции появляются «запретные» клоны Т-лимфоцитов, **органоспецифичные** к щитовидной железе. Эти

клоны взаимодействуют со щитовидной железой по типу гиперчувствительности замедленного типа, происходит **цитотоксическое** повреждение щитовидной железы, что способствует поступлению в кровь ее антигенов, которые индуцируют продукцию антител к ним.

Известны следующие виды антител при АИТ: антитела к **тиреоглобулину**; антитела к **микросомальной** фракции фолликулярного эпителия; **цитотоксические** антитела, **ингибирующие** активность **пероксидазы** (Okamoto, 1991), не идентичные антителам к микросомальной фракции; антитела к рецепторам **тиреотропина**; **ростстимулирующие** антитела; антитела ко II коллоидному антигену.

Циркулирующие в крови антитела к **тиреоглобулину** и микросомальной фракции кооперируются с **Т-лимфоцитами-киллерами**, при этом высвобождаются **лимфокины** (**лимфотоксин**, фактор хемотаксиса, фактор некроза опухолей и др.), которые оказывают цитотоксическое действие, вызывают воспалительный процесс, повреждают **тиреоциты** (**антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность**). Длительный процесс **аутоагрессии** приводит к снижению функции железы и по принципу обратной связи к гиперпродукции тиреотропина. Это ведет к увеличению щитовидной железы (гипертрофическая форма АИТ), чему способствуют также **ростстимулирующие** антитела.

Однако по мере продолжающегося **цитотоксического** действия **Т-лимфоцитов-киллеров** (эффекторов) и антител прогрессирует процесс разрушения **тиреоцитов**, железа резко уменьшается в размерах, развивается фиброз, наступает гипотиреоз (**атрофическая** форма АИТ).

Антитела к **микросомальному** антигену (фракции) фолликулярного эпителия обладают **цитотоксическим** действием на щитовидную железу, она значительно повреждается, **аутоантигенные** свойства ее усугубляются, в дальнейшем формируется фиброз и снижается функция щитовидной железы.

Значение антител к коллоидному антигену пока не выяснено.

Гистологически при аутоиммунном **тиреоидите** обнаруживаются следующие изменения:

- диффузная (иногда очаговая) инфильтрация щитовидной железы лимфоцитами и плазматическими клетками;
- разрушение фолликулов и их **базальной** мембраны;
- появление больших эпителиальных **оксифильных** клеток **Ашкенази** (клетки дегенерирующего **тиреоидного эпителия**);
- наряду с **лимфоидной** инфильтрацией встречаются очаги фиброза.

Классификация

(Н. И. Кустова, Т. П. Киселева, А. П. Калинин, 1986, с дополнениями)

I. По нозологическому признаку:

- **АИТ** как самостоятельное заболевание;
- **АИТ**, сочетающийся с другой **тиреоидной** патологией;
- АИТ как синдром более общего аутоиммунного заболевания;
- послеродовой * (**«молчащий»**).

II. По форме:

- гипертрофический (в том числе узловой);
- **атрофический**.

III. По функциональной активности щитовидной железы:

- **эутиреоидный**;
- **гипотиреоидный**;
- **гипертиреоидный**.

IV. По клиническому течению:

- клинически выраженный;
- латентный.

V. По распространенности аутоиммунного процесса в щитовидной железе:

- очаговый;
- диффузный.

* В последние годы предложено в I раздел классификации включать еще послеродовой АИТ.

Клиническая картина

Заболевание встречается у женщин в 4-7 раз чаще, чем у мужчин; может развиваться в любом возрасте, особенно часто после 60 лет.

Гипертрофическая форма

При гипертрофической форме АИТ продуцируются **цитостимулирующие** антитела, они увеличивают рост, размеры щитовидной железы и часто вызывают ее гиперфункцию. Гипертрофическая форма развивается медленно, может начинаться еще в детстве, а затем проявляется в пубертате или взрослом возрасте.

Основные жалобы больных:

- увеличение щитовидной железы;
- затруднение при глотании;
- возможно наличие слабости;

- чувство **сдавления** шеи.

При *осмотре* определяется диффузное увеличение щитовидной **железы**, она плотная, имеет **дольчато-эластичную** консистенцию, не спаяна с кожей. В дальнейшем плотность железы увеличивается, возможна бугристость, симптом качания (при *пальпации* одной доли покачивается другая). Болезненность щитовидной железы бывает при сочетании с **подострым тиреоидитом**.

У 5% больных гипертрофической формой наблюдается повышение функции щитовидной железы, что дает картину тиреотоксикоза — так называемый «хаси-токсикоз». Больных беспокоят сердцебиение, чувство жара, потливость, похудание, раздражительность.

«Хаси-токсикоз» имеет свои *особенности*:

- протекает волнообразно, с периодами ухудшения и улучшения;
- тиреотоксикоз поддается лечению лучше, чем при **ДТЗ**;
- характерно наличие **офтальмопатии**;
- наблюдается обычно в начале заболевания;
- рецидивы **гипертиреоза** провоцируются острыми респираторными инфекциями, психическими и физическими перегрузками, беременностью, родами, абортами.

И. Д. Левит считает, что «хаси-токсикоз» не характерен для **АИТ**, при **гипертиреозе** речь идет о сочетании с диффузным токсическим зобом.

В дальнейшем гипертрофическая форма постепенно приводит к развитию **гипотиреоза**, что проявляется увеличением веса, **пастозностью**, сухостью и шелушением кожи, зябкостью, запорами, **брадикардией**, снижением памяти, выпадением волос, нарушением половых функций, анемией, повышенным уровнем **ТТГ** и снижением Т₃, Т₄ в крови.

Гипертрофическая (гиперпластическая) форма часто сочетается с **HLA В₈** и **DR₅**.

Атрофическая форма

Атрофическая форма имеет следующие особенности: щитовидная железа не прощупывается, при этом определяется клиника гипотиреоза (см. «**Гипотиреоз**»); это та ситуация, которая раньше называлась «**идиопатический гипотиреоз**».

Эта форма обусловлена действием **цитотоксических** антител и **Т-киллеров**, под влиянием которых щитовидная железа уменьшается, в ней развивается фиброз и функция ее угнетается.

Атрофическая форма развивается **постепенно**, в течение десятилетий и распознается обычно тогда, когда развивается гипотиреоз. Для этой формы характерно наличие **HLA-DR₃**, при этом возможна **галакторея-аменорея** в связи с избытком **тиреолиберина**. И. Д. Левит (1991) считает характерной для **атрофической** формы

АИТ артериальную **гипертензию**, которая обусловлена напряжением оси **гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа** при гипотиреозе.

Фокальная (очаговая) форма

Фокальная (очаговая) форма аутоиммунного **тиреоидита** характеризуется поражением одной доли (эта доля маленькая, плотная). **Пункционная** биопсия выявляет в этой доле признаки аутоиммунного тиреоидита.

Латентная форма

Латентная форма характеризуется наличием лишь иммунологических признаков заболевания без клинических проявлений. Размеры щитовидной железы **нормальные**.

Латентная форма часто сочетается с узловым зобом.

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы при любом варианте (форме) аутоиммунного тиреоидита может быть: **эутиреоз**, **гипертиреоз** (редко) или гипотиреоз.

И. Д. Левит выделяет следующие *варианты клинического течения АИТ*.

- типичное первично-хроническое с постепенным малозаметным началом;
- с острым началом и частыми обострениями по типу **подострого тиреоидита**, в такой ситуации речь идет о сочетании аутоиммунного и подострого **тиреоидитов**;
- со спонтанной ремиссией;
- сочетание с **ДТЗ**, раком или **лимфомой** щитовидной железы.

Группы лиц с высоким риском развития АИТ

1. Перенесшие диффузный токсический зоб.
2. Перенесшие операцию на щитовидной железе; при гистологическом исследовании резецированной щитовидной железы обнаруживалась ее небольшая **лимфоидная** инфильтрация.
3. Больные с любой формой эндемического зоба.
4. Больные с синдромом **галактореи-аменореи**.
5. Больные сахарным диабетом.
6. Больные с синдромом **Штейна-Левенталя** (склерокистозом яичников).
7. Страдающие аллергическими и аутоиммунными заболеваниями.
8. Женщины в возрасте 40 лет и старше.
9. Родственники больных АИТ, ДТЗ, другими аутоиммунными и аллергическими заболеваниями.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: возможны **лимфоцитоз** и увеличение СОЭ.

2. БАК: увеличение содержания холестерина, **липопротеинов, триглицеридов** (при развитии гипотиреоза), уровня **γ -глобулинов**.
3. ИИ крови: снижение количества и функции **Т-лимфоцитов**, повышение уровня иммуноглобулинов.
4. УЗИ щитовидной железы: характерна неравномерность ее структуры с наличием **гипоэхогенных** участков или узлов без капсулы. Кардинальным признаком аутоиммунного **тиреоидита** является диффузное снижение **эхогенности** ткани (Н. А. Петунина, Г. А. Герасимов, 1997). Следует **помнить**, что метод УЗИ не позволяет дифференцировать **АИТ** и ДТЗ, т. к. при ДТЗ также имеется диффузное снижение эхогенности. При гипертрофической форме АИТ УЗИ выявляет увеличение размеров (объема) щитовидной железы. При **атрофической** форме АИТ при УЗИ щитовидной железы выявляется очень незначительный объем **гипоэхогенной** ткани (обычно менее 3 см³).
5. **Чрескожная аспирационная** тонкоигольная биопсия щитовидной железы производится под контролем УЗИ. Пункцировать следует несколько участков железы (**3-4**), в том числе узлы. В **биоптате** определяются **плазмноклеточная** и **лимфоидная** инфильтрация, причем соотношение лимфоцитов с мелкими (до 8 микрон) и крупными (более 8 микрон) ядрами снижено до 4,5 при норме не меньше 7; **оксифильные** клетки **Ашкенази-Гюртеле** (большие эпителиальные оксифильные клетки). При типичной клинике АИТ, характерных **УЗИ-данных**, высоких титрах **анти tireоидных** антител, отсутствии подозрения на **злокачественное** заболевание щитовидной железы **пункционную** биопсию можно не производить.
6. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы с технецием или радиоактивным йодом обнаруживает увеличение ее размеров (при гипертрофической форме), нечеткость контуров, изменение формы (в норме форма «бабочки», при АИТ — в виде капли), неравномерный захват радиофармпрепарата с участками сниженного накопления, отсутствие интенсивного захвата в центре.
7. Определение содержания в крови анти tireоидных антител. Диагностически значимыми титрами являются: для антител к **тиреоглобулину** 1:100 и выше (выявляются в 70% **случаев**), к **микросомальной** фракции фолликулярного эпителия — 1:32 и выше (выявляются у 95% больных). Наиболее важно определять антитела к микросомальной фракции. Часто выявляются также антитела ко II коллоидному антигену. Этот антиген является нейодированным белком коллоида и отличается от **тиреоглобулина**. При ДТЗ он встречается очень редко. У 10% больных обнаруживаются антитела к рецепторам **тиреотропного** гормона. С целью диагностики АИТ рекомендуется **одно-**

временно определять антитела к **тиреоглобулину** и **микросомальной** фракции.

8. Радиоиммунологическое исследование гормонального статуса. В стадии **гипертиреоза** повышено содержание в крови **T₃, T₄**; при снижении функции щитовидной железы увеличивается содержание **тиреотропина** (наиболее ранний признак гипотиреоза), снижается уровень **T₃, T₄**. У больных с **эутиреоидным** состоянием содержание в крови **T₃, T₄**, тиреотропина нормальное.
9. Определение содержания в крови **пролактина** — уровень его может повышаться.

Дифференциальный диагноз

Узловой **эутиреоидный** зоб

Узловую форму **АИТ** приходится дифференцировать с узловым **эутиреоидным** зобом. Отличительные признаки узлового **эутиреоидного** зоба:

- в крови **нет** **антиэутиреоидных** антител;
- в **пунктате** щитовидной железы **нет** **лимфо- и плазмноклетозной** инфильтрации, клеток **Ашкенази**.

Рак щитовидной железы

Узловая форма **АИТ** и рак щитовидной железы имеют общие признаки — наличие узлов и плотность щитовидной железы.

Отличительные признаки рака — малая подвижность или неподвижность узла, спаянность с окружающими тканями, регионарная **лимфаденопатия**, наличие в пунктате узла недифференцированных клеток с признаками пролиферации.

Диффузный токсический зоб

У больных **АИТ** на ранних стадиях заболевания возможны клинические проявления гипертиреоза (**«хаси-токсикоз»**). Однако в отличие от **ДТЗ** при **АИТ** выраженность симптоматики тиреотоксикоза меньшая, нет **прогрессирования** тиреотоксикоза без применения тиреостатической терапии, возможно даже самостоятельное восстановление **эутиреоидного** статуса, характерны высокие титры антиэутиреоидных антител (при **ДТЗ** антитела к тиреоглобулину и **микросомальной** фракции встречаются редко и в небольших титрах).

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. ИИ крови: содержание и функция **B-** и **T-лимфоцитов**, субпопуляции **T-лимфоцитов**, содержание иммуноглобулинов.

3. **Определение** содержания в крови антител к **тиреоглобулину, микросомальной фракции**.
4. Определение содержания в крови **T₃, T₄** (общего и свободного), **тиреотропина, пролактина**.
5. УЗИ щитовидной железы.
6. Тонкоигольная **чрескожная пункционная** биопсия щитовидной железы под контролем УЗИ.
7. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы с технецием или радиоактивным йодом.

Примеры формулировки диагноза

1. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, клинически выраженное течение, **эутиреоидное** состояние.
2. Аутоиммунный тиреоидит, **атрофическая** форма, гипотиреоз средней степени тяжести.
3. Аутоиммунный тиреоидит, узловая форма, эутиреоидное состояние.

Послеродовой аутоиммунный тиреоидит

Послеродовой аутоиммунный тиреоидит (скрытый, молчащий) — особая форма **АИТ**, развивающаяся после родов приблизительно у 5-10% всех женщин независимо от наследственной предрасположенности и количества йода, поступающего с продуктами питания и водой. В последние годы появились данные об ассоциации послеродового **тиреоидита** с **HLA DR₃, DR₄, DR₅, DQ₇**.

Диагностические критерии

(Н. А. Петунина, Г. А. Герасимов, 1997)

1. Связь заболевания с родами.
2. Умеренно увеличенная, **уплотненная**, безболезненная щитовидная железа.
3. Фазовый характер нарушения **тиреоидной** функции. Заболевание развивается через 8-12 недель после родов и начинается **транзиторным гипертиреозом**, который затем переходит в **гипотиреоидную** фазу. Приблизительно через 6-8 месяцев после начала **гипотиреоидной** фазы вновь восстанавливается эутиреоидное состояние. Переход в стойкий гипотиреоз бывает очень редко. Функциональные нарушения щитовидной железы клинически не всегда выражены. **Транзиторный** тиреотоксикоз обусловлен деструкцией щитовидной железы. Для него характерно низкое поглощение радиоактивного йода на фоне **повышения** содержания в крови свободного T₄ или T₃. В отличие от **ДТЗ** при послеродовом аутоиммунном **тиреоидите** в крови нет **тиреостимулирующих** антител.
4. Высокий титр **антимикросомальных** антител в крови.

5. Диффузные или **мультифокальные гипоехогенные** изменения при УЗИ щитовидной железы.
6. **Лимфоидная** инфильтрация при **цитологическом** и гистологическом исследовании **щитовидной** железы.
7. Возрастание экскреции йода с мочой в период тиреотоксикоза вследствие деструкции ткани железы.
8. Раннее повышение в крови уровня **тиреоглобулина** (индикатора **тиреоидной** дисфункции) позволяет выявить женщин с повышенным риском развития послеродового аутоиммунного **тиреоидита**.

Установлено также, что у **женщин**, имевших в период беременности высокие титры антител к **тиреоглобулину** и **тиреопероксидазе**, велик риск развития послеродовой депрессии, возможно, потому, что антитела влияют на **нейротрансмиттеры** головного мозга. Показано также, что антитела к **пероксидазе**, **микросомальной** фракции, обнаруженные у беременных, могут обуславливать снижение умственного развития детей (механизм неизвестен).

ФИБРОЗНЫЙ ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ

Фиброзный **тиреоидит** — заболевание, характеризующееся массивным разрастанием соединительной ткани в щитовидной железе и признаками **сдавления** близлежащих органов.

Этиология и патогенез заболевания окончательно не известны. Существует мнение о роли вирусной инфекции в развитии фиброзного тиреоидита. Некоторые исследователи считают это заболевание конечной стадией аутоиммунного тиреоидита, но это признается не всеми. Морфологически заболевание характеризуется развитием резко выраженного фиброза в щитовидной железе с участками **лимфоидной** инфильтрации.

Клиническая картина

Заболевание чаще развивается у женщин, обычно в возрасте старше 50 лет. Фиброзный тиреоидит развивается постепенно, медленно и долгое время общее состояние больного не страдает. Ранними признаками болезни являются затруднение при глотании, ощущение «комка в горле».

В фазе развернутой клинической картины характерна следующая симптоматика:

- нарушения дыхания, глотания, **поперхивание** во время еды, затруднение речи;
- охриплость голоса и даже афония;
- щитовидная железа значительно и неравномерно увеличена, очень **плотная**, с бугристой поверхностью, безболезненная, малоподвижная, спаяна с окружающими тканями. Чаще всего поражаются одновременно все отделы щитовидной железы,

однако возможна локализация патологического **процесса** в одном каком-либо участке. Плотность железы прогрессивно нарастает, через несколько лет она становится «деревянистой»;

- регионарные лимфоузлы не увеличены;
- развивается компрессионный синдром (головные боли, шум в ушах, нарушение зрения, выраженные затруднения при глотании, нарушение дыхания, инъекция сосудов конъюнктивы, пульсация сосудов в области шеи и висков);
- в разные сроки от начала заболевания могут появиться симптомы гипотиреоза (см. «Гипотиреоз»); фиброзный **тиреоидит** может сочетаться с **легочным, ретроперитонеальным, медиастинальным** фиброзом.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: в некоторых случаях незначительный **нейтрофильный** лейкоцитоз, **нормохромная** анемия, увеличение СОЭ (обычно до 25 мм/ч).
2. Содержание в крови Т4, Тз, **тиреотропина** долгое время в норме. При развитии гипотиреоза уровень Тз, Т4 снижается, тиреотропина — повышается.
3. УЗИ щитовидной железы: определяется увеличение щитовидной железы, повышение **эхогенности** ткани, утолщение капсулы.
4. Радионуклидное сканирование щитовидной железы: увеличение размеров, выявляются **«холодные»** узлы.
5. ИИ крови: существенных изменений нет, **антитиреоидные** антитела не выявляются **или** обнаруживаются в низких титрах (редко).
6. Биопсия щитовидной железы (под контролем УЗИ): выявляется фиброзная ткань в **биоптате**.

Дифференциальный диагноз

Наиболее важно отличить фиброзный тиреоидит от *рака щитовидной железы*. В отличие от рака щитовидной железы для фиброзного **тиреоидита** характерно более длительное течение заболевания, отсутствует увеличение регионарных лимфоузлов, уплотнение **распространяется** на целую долю железы, а не на отдельный узел, в **пунктате** нет атипичных клеток.

При дифференциальной диагностике с *аутоиммунным тиреоидитом* учитывают, что для фиброзного тиреоидита характерна большая степень **плотности** железы, симптомы **сдавления** органов шеи, **антитиреоидные** антитела в крови отсутствуют или определяются в очень низких титрах.

Программа обследования

1. **ОАК.**
2. ИИ крови: содержание и функциональная активность В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляции **Т-лимфоцитов**, уровень **иммуноглобулинов**, титры **антититероидных** антител.
3. **УЗИ** щитовидной железы.
4. **Определение** содержания в крови Тз, Т4, **тиреотропина**.
5. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы.

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Подострый **тиреоидит** (*тиреоидит де Кервена*) — воспалительное заболевание щитовидной железы вирусной природы, сопровождающееся деструкцией **тиреоцитов**.

Этиология

Заболевание вызывается вирусной инфекцией, однако **специфический** для этого заболевания вирус не установлен. Подострый тиреоидит может вызываться вирусом **Коксаки**, аденовирусами, вирусом кори, эпидемического паротита, гриппа.

Доказательства вирусной этиологии подострого тиреоидита:

- анамнестическая связь с предшествующей вирусной инфекцией;
- увеличение числа заболевших в периоды вспышки вирусной инфекции;
- наличие у больных высоких титров антител к вирусу Коксаки, аденовирусам, вирусам гриппа.

Предрасполагающими факторами являются:

- генетическая предрасположенность, связанная с **носительством** антигенов **HLA BW₃₅, DR₃₅** (фактор риска развития подострого тиреоидита при действии вирусной инфекции);
- наличие очагов хронической инфекции в области носоглотки.

Морфологические изменения в щитовидной железе проходят 3 стадии: раннюю, промежуточную и конечную.

Ранняя стадия. Щитовидная железа увеличена в объеме, отека, **гиперемирована**, сосуды расширены, отмечается **десквамация** фолликулярного эпителия.

Промежуточная стадия. Происходит разрыв фолликулов, гибель фолликулярного **эпителия**, выход коллоида в **перифолликулярное** пространство, коллоид инфильтрируется лимфоцитами, образуются гранулемы из гигантских клеток (**гигантоклеточный гранулематозный** тиреоидит).

Деструктивные процессы в щитовидной железе ведут к повышенному поступлению в кровь Т₃ и Т₄, с чем связано развитие в ряде случаев симптомов тиреотоксикоза.

Вместе с **тиреоглобулином** в кровь попадают негормональные соединения йода, они блокируют захват ¹³¹I щитовидной железой.

В результате деструкции щитовидной железы и выхода в кровь ее антигенов образуются антитела к **тиреоглобулину**, **микросомальной** и коллоидной фракциям. Явления **аутоиммунизации** наиболее выражены через 2-3 недели от начала **болезни**, в дальнейшем по мере выздоровления аутоиммунные явления исчезают.

Конечная стадия. Деструктивные явления в щитовидной железе уменьшаются, что сопровождается снижением содержания негормональных соединений йода в крови и восстановлением захвата ¹³¹I. Поврежденные фолликулы замещаются соединительной тканью, на месте воспаления формируется рубец, постепенно исчезают из крови антитела к антигенам щитовидной железы. У большинства больных наступает выздоровление, однако при выраженном развитии соединительной ткани в железе и ее атрофии возможно развитие гипотиреоза.

Патогенез

Имеют значение следующие патогенетические факторы:

- повреждающее действие на щитовидную железу вирусной инфекции, развитие вследствие этого вышеизложенных морфологических изменений;
- развитие аутоиммунных реакций, образование антител к антигенам щитовидной железы, формирование иммунных комплексов, активирование комплемента и развитие иммунного воспаления. Предрасположенность к нему ассоциирована с наличием антигенов **HLA BW₃₅, DR₃₅**. Антигены вирусов **комплексно-руются с HLA-антигенами** на поверхности **тиреоцитов**, способствуя **прогрессированию** патологического процесса.

Клиническая картина

Болеют чаще женщины (в 5-6 раз чаще, чем мужчины), обычно в возрасте 30-50 лет, через 3-6 недель после перенесенной вирусной инфекции. Заболевание обычно начинается **остро**. Клиника состоит из местных и общих симптомов.

Местные симптомы:

- интенсивные боли в области щитовидной железы, **иррадиирующие** в затылок, уши, нижнюю челюсть, задние отделы шеи, глотку;
- боль усиливается при поворотах головы, глотании, жевании, наклоне головы; боли держатся 2-3 недели;
- глотание **затруднено**;

- **щитовидная железа** **диффузно** или локально **увеличена**, плотна, иногда вначале увеличена и болезненна правая доля, в последующем в патологический процесс вовлекаются другие отделы железы;
- кожа над железой горячая, **гиперемированная**, болезненная;
- регионарные лимфоузлы обычно не увеличены.

Общие симптомы:

- значительное повышение температуры тела;
- ознобы;
- общая слабость, потливость;
- головная боль;
- явления тиреотоксикоза в начальном периоде заболевания у большинства больных: раздражительность, потливость, чувство жара, сердцебиения, похудание, горячая, влажная, гиперемированная, эластичная кожа, блеск глаз, тремор пальцев вытянутых рук.

У некоторых больных начало и течение болезни менее острое.

В соответствии с функциональным состоянием щитовидной железы Ш. Милку выделяет следующие *стадии* заболевания:

1. В начале **заболевания** могут наблюдаться явления тиреотоксикоза, в этой фазе уровень T_3 и T_4 в крови увеличен, а захват ^{131}I железой снижен (он подавлен большим количеством негормонального йода).
2. *Переходная стадия* — возможны признаки **гипер-** или гипопункции.
3. *Стадия гипопункции* — это поздняя стадия болезни, в связи с деструкцией фолликулярного эпителия и развитием аутоиммунных процессов — развивается переходящий явный или скрытый гипотиреоз (прибавка в весе, **пастозность**, зябкость, сухость кожи, запоры, вялость, сонливость).
4. *Восстановительная стадия* — функция щитовидной железы постепенно восстанавливается.

Болезнь длится 2-3 месяца, часто бывают рецидивы, обычно наступает выздоровление, реже — исход в гипотиреоз.

Клинические формы подострого тиреоидита:

1. Форма с ярко выраженной воспалительной реакцией в щитовидной железе.
2. Медленно прогрессирующая форма, подобная хроническому **тиреоидиту**.
3. Форма с клинически выраженным **гипертиреозом**.
4. **Псевдонеопластическая** форма — железа долго остается плотной, болезненной, возможно появление узла, который увеличивается, затем на фоне лечения это увеличение исчезает.
5. Диффузный и очаговый **подострый тиреоидит** (Hermann).

Лабораторные и инструментальные данные

1. **ОАК:** лейкоцитоз, **увеличение** СОЭ.
2. **БАК:** увеличение содержания в крови **сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина, α_2 -глобулинов** (неспецифических маркеров острой воспалительной реакции), появление **С-реактивного белка**.
3. **ИИ** крови: возможно повышение содержания в крови **IgM**, временное повышение титров антител к **тиреоглобулину** и **микросомальной фракции**.
4. Определение содержания в крови Т₃, Т₄, поглощения ¹³¹I щитовидной железой: изменения показателей приведены выше.
5. **УЗИ** щитовидной железы: незначительное равномерное снижение **эхогенности**, захватывающее не Менее 1/3 доли щитовидной железы.
6. Тонкоигольная **пункционная** биопсия щитовидной железы: в **пунктате** определяются гигантские многоядерные клетки на фоне **оксифильного** вещества коллоида (метод используется для дифференциальной диагностики только в затруднительных случаях).

Дифференциальный диагноз

Диффузный токсический зоб

Для **ДТЗ** не характерны наличие на фоне тиреотоксикоза высокой температуры тела, сильная боль при глотании, болезненность при пальпации щитовидной железы, связь с перенесенной вирусной инфекцией, значительное увеличение СОЭ.

Острый гнойный тиреоидит

Для острого гнойного **тиреоидита** характерны нарастающая общая интоксикация, высокая **гектическая** температура **тела**, потрясающие ознобы, резко выраженный лейкоцитоз с увеличением количества юных и **палочкоядерных нейтрофилов**, **флюктуация** в области щитовидной **железы**, высокая эффективность антибактериальной терапии.

Рак щитовидной железы

Для рака характерны плотность, малая болезненность, бугристость железы, регионарная **лимфаденопатия**, неэффективность лечения **глюкокортикоидами**, наличие атипичных клеток в **биоптате** щитовидной железы.

Хондроперихондрит гортани

Различия подострого тиреоидита и хондроперихондрита гортани представлены в табл. 62 (С. И. Боднар, Б. А. Зелинский, 1989).

Табл. 62. Дифференциальная диагностика **подострого тиреоидита и хондроперихондрита гортани**

Признаки	Подострый тиреоидит	Хондроперихондрит
Причина	Вирусная инфекция	Общие инфекционные заболевания, флегмона гортани, инфицированные раны гортани
Боль	Выражена, локализуется в месте проекции щитовидной железы с иррадиацией в уши, усиливается при пальпации железы, наклоне или повороте головы в сторону	В области гортани, иногда затруднение дыхания, глотания, кашель
Местные симптомы	Увеличение и уплотнение щитовидной железы	Боль при пальпации гортани, при ларингоскопии — инфильтрация стенок гортани, нарушение их подвижности, гнойные выделения Щитовидная железа не увеличена
Лабораторные данные	Увеличение СОЭ, увеличение в крови Т₃, Т₄ , лейкоцитоз	Увеличение СОЭ, лейкоцитоз
Положительный лечебный эффект	Глюкокортикоиды и противовоспалительные средства	Антибактериальная терапия, ингаляции противовоспалительных лекарственных средств

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. ИИ крови: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляций Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов.
3. БАК: содержание общего белка, белковых фракций, фибрина, **серомукоида, гаптоглобина**.
4. Определение содержания в крови **Т₃, Т₄, тиреотропина, тиреоглобулина**, антител к **тиреоглобулину**, **микросомальной фракции фолликулярного эпителия**.
5. УЗИ щитовидной железы.
6. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы с радиоактивным йодом или технецием.
7. Тонкоигольная **пункционная** биопсия щитовидной железы (дифференциальная диагностика с раком щитовидной железы).

АУТОИММУННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Аутоиммунная **офтальмопатия** (эндокринная **офтальмопатия**, **инфильтративная офтальмопатия**) — **органоспецифическое** аутоиммунное заболевание, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс глаза и всех тканей орбиты и проявляющееся экзофтальмом и офтальмоплегией различной степени.

При аутоиммунной **офтальмопатии** (АО) развивается асептическое воспаление глазодвигательных мышц, орбитальной клетчатки и слезных желез.

АО возникает в любом **возрасте**, но чаще в 35-50 лет. Женщины болеют этим заболеванием в 2-5 раз чаще, чем мужчины.

АО может сочетаться с другой аутоиммунной патологией, как эндокринной, так и неэндокринной. В 90% случаев АО развивается на фоне диффузного токсического зоба, в 5% случаев — на фоне аутоиммунного **тиреоидита** (чаще при развитии гипотиреоза, но может быть и при **эутиреоидном** состоянии); у 5-10% больных с АО не выявляется заболеваний щитовидной железы.

Этиология

Факторы, запускающие аутоиммунные реакции при АО, окончательно не выяснены. Обсуждается возможная роль **респираторно-вирусных** инфекций, малых доз радиации, солей тяжелых металлов у лиц с генетическими особенностями иммунного ответа.

Установлена ассоциация АО с **HLA-B₈, DR₃, DR₅**. Предрасполагающим **фактором** к развитию АО является курение.

Патогенез

Независимо от причины АО основные патогенетические факторы следующие:

1. *Аномальная экспрессия антигенов **HLA-DR** или Ia-антигенов на клетках глазодвигательных мышц, орбитальной клетчатки.* В норме Ia-антигены на органах и тканях не **экспрессируются**, они присутствуют лишь на **В-лимфоцитах**. Экспрессия **HLA-DR** или Ia-антигенов приводит к тому, что органы и ткани орбиты становятся **аутоантигенами** и начинают распознаваться иммунной системой как чужие.
2. *Снижение функции **T-лимфоцитов-супрессоров**.* Этот дефект может быть наследственным или приобретенным. **T-лимфоциты** со сниженной **супрессорной** функцией не контролируют (не сдерживают) **T-лимфоциты-хелперы**. Комплекс **аутоантигена** (клеток и тканей орбиты) с Ia-белками передает информацию **T-лимфоцитам-хелперам**, которые активируют **В-лимфоциты**, те трансформируются в плазматические клетки, вырабатывающие **аутоантитела**, направленные против собственных клеток тканей орбиты (мышц глаза, **ретробульбарной** клетчатки, слезной железы).

Взаимодействие **аутоантигенов** тканей орбит и антител к ним вызывает развитие аутоиммунной воспалительной реакции в тканях орбиты.

Поврежденные клетки поглощаются макрофагами. Макрофаги, несущие на поверхности Ia-белок, **презентируют** (представляют) поглощенный антиген **T-хелперам**, остальные макрофаги перерабатывают антиген и выделяют медиаторы воспаления — кислые

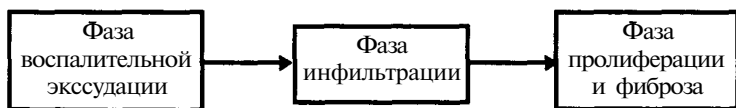
гидролазы, **протеазы**, компоненты комплемента, **фибронектин**, а также **факторы**, стимулирующие миграцию **фибробластов** и их пролиферацию.

В развитии иммунного воспаления принимают участие также **Т-лимфоциты-эффекторы**, которые выделяют большое количество **цитокинов**, **интерлейкинов**, факторов роста.

В зону воспаления мигрируют **иммунокомпетентные** клетки. **Цитокины**, факторы роста, медиаторы воспаления, образующиеся в моноцитах, макрофагах, лимфоцитах модулируют активность фибробластов тканей орбиты, **ретробульбарной** клетчатки и стимулируют образование адгезивных молекул в эндотелии и **внесосудистом** пространстве. Адгезивные молекулы активно поддерживают иммунное воспаление, повышают проницаемость сосудов и отек тканей.

Фибробласты, стимулированные **иммунокомпетентными** клетками и **цитокинами**, начинают вырабатывать повышенное количество **гиалуроновой** кислоты и других фракций **гликозаминогликанов**, накапливающихся в межфибриллярных пространствах. Избыточная **гидрофильность**, обусловленная **избытком** гиалуроновой кислоты и других фракций **гликозаминогликанов**, увеличивает отек глазных мышц, ретробульбарной клетчатки, слезных желез, конъюнктивы. Поражение тканей в очаге усугубляется, что приводит к новой выработке антител и реактивации процесса. Развивается блок венозной орбитальной циркуляции, явления миозита, разрастания соединительной ткани экстраокулярных мышц, пролиферация соединительной ткани орбиты, инфильтрация ее лимфоцитами и плазматическими клетками. На ранних стадиях АО в орбите накапливается жир, далее количество его уменьшается. Основной причиной **протрузии** глазного яблока (**экзофтальма**) является увеличение объема ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц. С течением времени инфильтрация и отек ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц сменяется фиброзом и экзофтальм становится необратимым.

Таким образом, в течение АО можно выделить сменяющиеся друг друга фазы:



Клиническая картина

Независимо от причины **офтальмопатии**, она имеет ряд общих клинических проявлений:

1. Субъективные проявления: слезотечение, светобоязнь, чувство давления и «песка» в глазах, в тяжелых случаях — двоение, возможно снижение зрения.

1. При осмотре **определяются** следующие признаки:

- **отек** в области верхних век из-за увеличения объема глазных мышц, что приводит к нарушению оттока жидкости из **интерстициальных** пространств;
Истинный отек век следует отличать от псевдоотека, который также бывает при АО и обусловлен пролапсом орбитального жира из-за слабости орбитальной перегородки. **Псевдоотечность** стабильна в течение дня;
- выраженная **инъецированность** сосудов склер;
- пигментация век (симптом **Елинека**), редкое мигание (симптом **Штельвага**), дрожание век (симптом **Розенбаха**);
- **широкая** глазная щель вследствие ретракции верхнего века (симптом **Дальримпля**);
- экзофтальм разной степени выраженности, как правило двусторонний;
- симптом Кохера — появление участка склеры между верхним веком и радужной оболочкой при взгляде вниз;
- ограничение функции глазодвигательных мышц;
- в выраженных случаях — **лагофтальм**, невозможность закрыть глаза веками, что в тяжелых случаях вызывает изъязвление роговицы и склер с последующим присоединением инфекции;
- в тяжелых случаях — поражение зрительного нерва и снижение остроты зрения, развитие глаукомы.

Если АО развивается на фоне ДТЗ, то имеет место соответствующая симптоматика заболевания, обусловленная гиперпродукцией Т₃, Т₄ (**раздражительность**, потливость, чувство жара, похудание, горячая, **гиперемированная**, бархатистая кожа, тремор, увеличение границ сердца влево, тахикардия, аритмии).

Если АО развивается на фоне аутоиммунного **тиреоидита**, характерна плотная щитовидная железа (иногда плотность неравномерна), в **пунктатах** много лимфоцитов, **плазмоцитов**, в крови высокие титры антител к **тиреоглобулину** и **микросомальной фракции**. Функция щитовидной железы в этом случае бывает разной: может быть **эутиреоз** или гипотиреоз с соответствующей клиникой (сонливость, апатия, запоры, увеличение веса, сухость и шелушение кожи, **брадикардия**, зябкость, выпадение волос, низкий уровень в крови Т₃, Т₄).

Иногда АО развивается за много лет до развития патологии щитовидной железы.

В 1977 г. Американская **тиреоидная** ассоциация приняла классификацию АО, предложенную Wegner, с выделением 6 классов АО (табл. 63).

Табл. 63. **Классификация АО** в зависимости от выраженности симптомов (Американская **тиреоидная** ассоциация, 1977)

Класс	Степень	Симптомы
1	Минимальные проявления	ретракция верхнего века — «удивленный взгляд», положительный симптом Грефе
2	Изменения мягких тканей орбиты	а минимальные изменения в средняя степень изменений с значительный отек мягких тканей
3	Экзофтальм	а увеличение выстояния глазных яблок на 3-4 мм в увеличение на 5-7 мм с увеличение на 8 мм и более
4	Изменения мышц орбиты	а минимальное ограничение движений глазного яблока в значительное ограничение движений по одному или нескольким направлениям с фиксация глаза в орбите
5	Изменения конъюнктивы, роговицы	а повышение сухости, исчерченность роговицы в изъязвление с некроз
β	Поражение зрительного нерва	а отек диска, острота зрения 0.7-0.8 в отек диска, острота зрения 0.4-0.6 с слепота

В настоящее время применяется модифицированная классификация АО Werner (NOSPECS) (табл. 64).

Согласно **этой** классификации выделяют 6 классов АО, отражающих возможные **клинические** проявления заболевания:

0 класс — N — нет объективных проявлений или жалоб;

1 класс — O — **только** субъективные проявления;

2 класс — S — вовлечение мягких тканей;

3 класс — P — **протрузия (экзофтальм)**;

4 класс — E — вовлечение глазодвигательных мышц;

5 класс — C — вовлечение роговицы;

6 класс — S — вовлечение зрительного нерва.

Внутри каждого класса отражают степень тяжести проявлений:

o — данный признак отсутствует;

a — минимальные проявления;

b — средней выраженности;

c — выраженные.

2.

•

•

•

•

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

• (

вуюю

цією

даю

личе

І

ракт

мер!

СОК»

ЦИИ.

МОЖ

(СОН

ние

ВЕНЬ

І

ЩИТ

Е

сиф

АО (

Табл. 64. NOSPECS классификация аутоиммунной офтальмопатии

Класс	Степень	Изменения
0	Нет объективных признаков или жалоб	
1	Только ощущение инородного тела, слезотечение, светобоязнь	
2	Вовлечение мягких тканей с симптомами и признаками	
	о	отсутствуют
	а	минимальные
	б	средней выраженности
	с	выраженные
3	Проптоз	
	о	< 23 мм
	а	23-24 мм
	б	25-27 мм
	с	> 28 мм
4	Вовлечение глазодвигательных мышц	
	о	ограничение подвижности глазных яблок незначительное
	а	явное ограничение подвижности глазных яблок
	б	фиксация глазных яблок
	с	
5	Вовлечение роговицы	
	о	отсутствует
	а	умеренное повреждение
	б	изъязвление
	с	помутнение, некрозы, изъязвления
6	Вовлечение зрительного нерва (острота зрения)	
	о	> 0.67
	а	0.67-0.33
	б	0.32-0.10
	с	< 0.10

По классификации NOSPECS тяжелыми формами АО являются:

- класс 2, степень с;
- класс 3, степень б или с;
- класс 4, степень б или с;
- класс 5, все степени;
- класс 6, степень а;
- класс 6, степени б и с рассматриваются как очень тяжелые.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: возможен лимфоцитоз, небольшое увеличение СОЭ.
2. ИИ крови: снижение Т-супрессорной функции лимфоцитов, повышение содержания иммуноглобулинов; в ряде случаев выявляются «биологические маркеры» АО — антитела к лобулину, ацетилхолинэстеразе, белку с молекулярной массой 64 кД (этот белок обнаруживается в ретробульбарной ткани).

α-галактозину, микросомальной фракции, глазным мышцам; офтальмопатический и экзофтальмогенный иммуноглобулины.

3. Определение экскреции гликозаминогликанов с мочой — выявляется ее увеличение, особенно при активной, нелеченной АО.
4. УЗИ тканей орбиты. Обнаруживается значительное утолщение глазодвигательных мышц, чаще нижней и внутренней прямых до 8-9 мм (при норме 4.2-4.4 мм) и увеличение их акустической плотности на 35-38%. В стадии отека мышцы значительно менее утолщены (до 7.2-7.5 мм). В стадии инфильтрации протяженность ретробульбарных тканей увеличивается на 50-54%, акустическая плотность глазодвигательных мышц повышается на 27-29%. В стадии фиброза плотность прямых мышц глаза еще больше нарастает (на 52-54%) (Т. И. Родионова, 1997).
5. Магнитно-резонансная томография — выявляется повышенная интенсивность сигналов глазных мышц и соединительной ткани орбиты.
6. Компьютерная томография орбиты — отмечается утолщение и увеличение глазодвигательных мышц, объема и плотности ретробульбарной клетчатки.
7. Экзофтальмометрия с помощью экзофтальмометра Гюртеля выявляет различные степени экзофтальма (в норме расстояние от наружного края орбиты до выступающей части глазного яблока равно 14±0.5 мм).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика аутоиммунной офтальмопатии проводится со следующими заболеваниями:

1. Псевдоэкзофтальм при высокой степени миопии — при этом отсутствуют такие проявления АО, как «чувство песка» в глазах, инъекция конъюнктивы, отечность и покраснение периорбитальных тканей. При УЗИ нет увеличения объема ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц.
2. Конституциональный псевдоэкзофтальм вследствие широкой глазной щели — отсутствуют воспалительные признаки АО, на фотографиях больного в детстве и более старшем возрасте постоянно определяется широкая глазная щель, УЗИ и компьютерная томография не выявляют утолщения ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц.
3. Экзофтальм опухолевого генеза — чаще бывает односторонний, компьютерная томография или УЗИ орбит выявляют опухоль (гемангиома, саркома орбиты, метастазы в орбиту карциномы бронхов, молочных желез).
4. Двусторонний экзофтальм вследствие двусторонних артериовенозных аневризм нещерстных пазух — отсутствуют признаки

АО, на компьютерной томографии выявляются **артериовенозные** аневризмы, исходящие из пещеристых пазух.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи, экскреция **гликозаминогликанов** с мочой.
2. ИИ крови: определение количества Т- и **В-лимфоцитов**; ЦИК; содержание иммуноглобулинов; титры **антитиреоидных** антител.
3. БАК: содержание общего белка и белковых фракций, гликозаминогликанов.
4. Радиоиммунологическое исследование функции щитовидной железы: содержание в крови Т₃, **Т₄, тиреотропина**.
5. **Пункционная** биопсия щитовидной железы.
6. Офтальмологическое исследование: **экзофтальмометрия**, определение полей зрения, остроты зрения, офтальмоскопия, определение объема движений глаза, позиционная тонометрия (измерение внутриглазного давления в двух проекциях: при взгляде прямо и при переводе взгляда вверх или вниз под углом 5-10°, эта методика выявляет увеличение внутриглазного давления при взгляде вверх и **вниз**, что связано с гипертрофией глазодвигательных мышц).
7. УЗИ тканей орбиты, щитовидной железы.
8. Компьютерная томография тканей орбиты, **ретробульбарной** клетчатки.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ

Эндемический зоб — увеличение щитовидной железы, развивающееся вследствие йодной недостаточности у лиц, проживающих в определенных географических районах с недостаточностью йода в окружающей среде (т. е. в эндемичной по зобу местности).

Зоб, развившийся у лиц, проживающих вне эндемичных районов по зобу, называется спорадическим. По данным ВОЗ (1993) **655** миллионов населения нашей планеты имеют эндемический зоб. Республика Беларусь относится к странам с легкой и средней тяжестью йодной недостаточности.

Этиология

Основная причина развития эндемического зоба — недостаточное поступление йода в организм (йодная **недостаточность**).

Йод — микроэлемент, необходимый для биосинтеза **тиреоидных** гормонов — тироксина и **трийодтиронина**. Йод поступает в организм человека с пищей, водой, воздухом. **90%** суточной потребности в йоде обеспечивается за счет продуктов питания, 4-5% — воды, около 4-5% — поступает с воздухом. Йод содержится в

рыбе, мясе, морской капусте, креветках и других продуктах моря, молоке и молочных продуктах, воде, в т. ч. минеральной, йодированной поваренной соли, гречневой и овсяной крупах, фасоли, салате, свекле, винограде, молочном **шоколаде**, яйцах, картофеле.

Содержание йода в некоторых пищевых продуктах представлено в табл. 65.

Табл. 65. Содержание йода в пищевых продуктах

Продукты	Содержание йода (мкг/100 г съедобной части)
Хек серебристый	460
Треска	135
Креветки	110
Яйцо куриное	20
Куры	6
Печень говяжья	6.3
Свинина	6.6
Телятина	2.7
Молоко коровье	9.0
Сливки	9.0
Сметана	7.0
Крупа гречневая	3.0
Крупа овсяная	4.5
Фасоль	12.1
Хлеб ржаной	5.6
Шоколад	5.5
Картофель	5.0
Морковь	5.0
Огурцы	3.0
Салат	8.0
Свекла	7.0
Виноград	8.0

Суточная потребность в йоде представлена в табл. 66.

Табл. 66. Суточная потребность организма человека в йоде
(по данным Международного комитета по контролю
за **йододефицитными** нарушениями)

Группы насе- ления	Возраст	Потребность в йоде (мкг/сутки)
Дети	до 1 года	90-120
	1-3 года	120
	4-6 лет	120-130
	7-9 лет	140-150
	10-12 лет	180-200
Подростки и взрослые	13-14 лет	200
	15-18 лет	200
	19-35 лет	200
	36-50 лет	180
	51-65 лет	180
	старше 65 лет	180
Беременность		+ 30 мкг/сутки к принятой возрастной норме
Лактация		+ 60 мкг/сутки к принятой возрастной норме

При поступлении в организм йода в меньших количествах, чем необходимая суточная потребность, развивается компенсаторное увеличение щитовидной железы, т. е. зоб.

Различают абсолютную йодную недостаточность (т. е. дефицит поступления йода с пищей и водой) и относительную йодную недостаточность, обусловленную не дефицитом йода во внешней среде и продуктах питания, а заболеваниями **желудочнокишечного** тракта и нарушением всасывания йода в кишечнике, блокадой захвата йода щитовидной железой некоторыми лекарственными средствами (**кордароном**, калия **перхлоратом**, нитратами, лития **карбонатом**, сульфаниламидами, некоторыми антибиотиками), врожденным дефектом биосинтеза **тиреоидных** гормонов в щитовидной железе.

Факторы, предрасполагающие к развитию эндемического зоба:

- наследственность, отягощенная по зобу;
- генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
- загрязненность воды **урохромом**, нитратами, высокое содержание в ней кальция, **гуминовых** веществ, что затрудняет всасывание йода;
- дефицит в окружающей среде и продуктах питания микроэлементов цинка, марганца, селена, молибдена, кобальта, меди и избыток кальция. Дефицит меди снижает активность **йодиназы**, участвующей в присоединении йода к **тирозильному** радикалу, а также снижает активность **цитохромоксидазы**, **церулоплазмينا**. Дефицит кобальта снижает активность **йодпероксидазы** щитовидной железы. Дисбаланс микроэлементов способствует нарушению биосинтеза тиреоидных гормонов;
- применение лекарственных препаратов, блокирующих транспорт **йодида** в клетки щитовидной железы (**перйодат**, перхлорат калия);
- применение препаратов, нарушающих **органификацию** йода в щитовидной железе (производные **тиомочевины**, **тиоурацила**, некоторые сульфаниламиды, **парааминобензойная** кислота, **аминосалициловая кислота**);
- наличие **струмогенных** факторов в продуктах. Естественные **струмогены** можно разделить на две группы. Одна группа — это **тиоционаты** и **изоционаты**, содержащиеся преимущественно в растениях семейства **Crucifera** (капуста белокочанная, цветная, брокколи, брюссельская, турнепс, репа, хрен, салат, рапс). Тиоционаты и изоционаты блокируют захват **йодидов** щитовидной железой и ускоряют высвобождение его из железы. Другая группа **струмогенов** — это **цианогенные гликозиды**, содержащиеся в **маниоке**, кукурузе, сладком картофеле, лимской фасоле;
- воздействие **инфекционно-воспалительных** процессов, особенно хронических, глистных инвазий, неудовлетворительных са-

нитарно-гигиенических и социальных условий. В этих ситуациях резко снижаются компенсаторные возможности щитовидной железы поддерживать оптимальный уровень **тиреоидных** гормонов в крови.

Основными *патогенетическими факторами* эндемического зоба являются следующие:

1. *Компенсаторная гиперплазия щитовидной железы* как ответная реакция на *низкое поступление йода в организм* и, следовательно, низкую **интратиреоидную** концентрацию йода, недостаточную для нормальной секреции тиреоидных гормонов. Нередко увеличение щитовидной железы в объеме не обеспечивает оптимальный уровень тиреоидных гормонов и развивается гипотиреоз. В ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов в крови наблюдается повышение секреции **тиреотропина**, что приводит вначале к диффузной гиперплазии железы, а затем и к развитию узловых форм зоба. Увеличением массы ткани щитовидная железа пытается увеличить синтез гормонов в условиях недостаточного поступления йода в организм. Однако концентрация йода в щитовидной железе снижена (в норме в щитовидной железе содержится **500 мкг** йода в 1 г ткани).

Отражением адаптационных механизмов, развивающихся в условиях зобной эндемии, является также повышение образования Т₃ из Т₄.

При длительной йодной недостаточности развивается не только гиперплазия и гипертрофия **тиреоцитов**, но также их очаговая дистрофия, некробиоз, склероз. В крови больных появляются гормонально неактивные соединения (**тиреоальбумин** и др.), что способствует снижению синтеза тироксина, повышению уровня тиреотропина и дальнейшему росту щитовидной железы и образованию в ней узлов.

2. Большое значение в развитии зоба имеет также *недостаточный синтез тиреоглобулина* в эндемичной местности, что приводит к недостаточному образованию тироксина.
3. *Аутоиммунные факторы*, по современным представлениям, играют большую роль в развитии эндемического зоба.

У больных с эндемическим зобом имеются нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Ферментные дефекты синтеза гормонов сопровождаются выделением в кровь аномальных йодированных белков, что способствует развитию аутоиммунных процессов, аутоиммунной агрессии и дегенеративным процессам в щитовидной железе. В ответ на повреждающее действие аутоиммунных процессов развивается гиперплазия щитовидной железы, поддерживающая состояние **эутиреоза**. Однако длительно существующий аутоиммунный процесс в щитовидной железе приводит к постепенному снижению функциональной активности железы — гипотиреозу.

Установлено, что уже в начальных стадиях эндемического зоба

имеется скрытый или субклинический («химический») гипотиреоз, способствующий дальнейшему росту зоба и формированию узловых форм.

Патоморфология

Выделяют три морфологических формы эндемического зоба (макроскопически): диффузную, узловую и **диффузно-узловую** (смешанную).

По гистологическому строению различают паренхиматозный и коллоидный зоб.

Коллоидный зоб состоит из фолликулов, заполненных коллоидом. Коллоидный зоб подразделяется на **макрофолликулярный** (фолликулы крупные, **кистоподобные**, эпителий уплощен); *микрофолликулярный* (фолликулы мелкие) и **макро-микрофолликулярный** (*смешанный*) (сочетание двух указанных выше форм). Возможен также **пролиферирующий коллоидный зоб** с разрастанием эпителия в виде сосочков.

Паренхиматозный зоб характеризуется пролиферацией эпителия фолликулов в виде солидных структур с формированием мелких **фолликулоподобных** образований без коллоида или с небольшим его количеством.

Возможно сочетание коллоидного и паренхиматозного зоба.

Клиническая картина

Клиника эндемического зоба определяется формой, величиной зоба, **функциональным** состоянием щитовидной железы. Даже при **эутиреотидном** состоянии больные могут жаловаться на общую слабость, утомляемость, головную боль, неприятные ощущения в области сердца. Обычно эти жалобы появляются при больших степенях увеличения железы и отражают функциональные расстройства нервной и сердечно-сосудистой систем.

По мере увеличения зоба и **сдавления** прилежащих органов появляются жалобы на чувство давления в области шеи, больше выраженное в положении лежа, на затрудненное дыхание, иногда глотание, при **сдавлении** трахеи могут наблюдаться приступы **удушья**, сухой кашель. Увеличенная щитовидная железа умеренно плотна.

Различают **диффузную**, узловую и смешанную формы зоба.

Диффузный зоб характеризуется равномерным увеличением щитовидной железы при отсутствии в ней локальных уплотнений. Для **узлового зоба** характерно опухолевидное разрастание ткани щитовидной железы в виде узла, остальные отделы железы обычно не увеличены и не прощупываются. При **смешанном** зобе имеет место сочетание диффузной гиперплазии и узла.

Кроме обычного расположения зоба на передней поверхности шеи встречается атипичная его локализация: **загрудинная**, кольце-

вая (вокруг трахеи), **подъязычная**, язычная, **затрахеальная**, из добавочных элементов щитовидной железы.

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы различают **эутиреоидный** и **гипотиреоидный** зоб. У **70-80%** больных имеется **эутиреоидное** состояние.

Одним из наиболее тяжелых проявлений гипотиреоза при эндемическом зобе является кретинизм, клинические симптомы которого начинаются с детства. Характерные признаки кретинизма — резко выраженный **гипотиреоз**, выраженное отставание в физическом, психическом, умственном, интеллектуальном развитии, малый рост, косноязычие, иногда глухонмота, замедленное созревание костей.

Осложнения эндемического зоба, как правило, развиваются при больших степенях увеличения щитовидной железы:

- **сдавление** пищевода, трахеи, прилежащих нервов и сосудов;
- развитие «зобного сердца» — т. е. гиперфункция и расширение правых отделов сердца вследствие механического затруднения кровообращения из-за **сдавления** прилежащих сосудов;
- кровоизлияние в паренхиму щитовидной железы с последующим его обызвествлением;
- **струмит** (воспаление **зобно** измененной щитовидной железы, клинически сходное с **подострым тиреоидитом**);
- злокачественное перерождение зобно измененной щитовидной железы (обычно узловых форм).

В табл. 67 представлена классификация степеней увеличения щитовидной железы (ВОЗ, 1986). В настоящее время эта классификация наиболее распространена среди практических эндокринологов.

Табл. 67. Классификация степеней **увеличения** щитовидной железы

Степень	Описание
0	Зоба нет
Ia	Зоб определяется при пальпации
Iб	Зоб пальпируется и виден при полном разгибании шеи; эта степень включает такие узловой зоб , даже если нет увеличения щитовидной железы
II	Зоб виден при обычном положении шеи
III	Зоб замечен со значительного расстояния

В 1994 г. ВОЗ предложила новую классификацию размеров зоба. Она представлена в табл. 68.

Табл. 68. Классификация размеров зоба (ВОЗ, 1994)

Степень	Описание
0	Зоба нет
I	Размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца. Зоб пальпируется, но не виден
II	Зоб пальпируется и виден на глаз

Согласно рекомендациям ВОЗ «щитовидная железа считается увеличенной, если размеры каждой из долей при пальпации больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого пациента».

Классификация

1. Степень увеличения щитовидной железы (размеров зоба).
2. Форма эндемического зоба (морфологическая).
 - 2.1. Диффузный.
 - 2.2. Узловой.
 - 2.3. Смешанный (диффузно-узловой).
3. Функциональное состояние щитовидной железы.
 - 3.1. Эутиреоидный зоб.
 - 3.2. Гипотиреоидный зоб.
4. Локализация зоба:
 - 4.1. Обычно расположенный.
 - 4.2. Частично загрудинный.
 - 4.3. Кольцевой.
 - 4.4. Дистопированный зоб из эмбриональных закладок (зоб корня языка, добавочной доли щитовидной железы).

Критерии тяжести зобной эндемии

С 1992 г. в оценке степени тяжести зобной эндемии пользуются унифицированными критериями, рекомендованными ВОЗ и Международным комитетом по контролю за йододефицитными нарушениями. Они представлены в табл. 69.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОА крови и мочи без существенных изменений.
2. Поглощение ^{131}I щитовидной железой увеличено через 24 ч (более 50%), это является следствием дефицита йода в щитовидной железе.
3. Экскреция йода с мочой: показатели снижены, как правило, менее 50 мкг/сут.
В норме медиана (среднегеометрическое значение) содержания йода в моче у взрослых и школьников превышает 100 мкг/л. Этот показатель целесообразно применять для оценки йодного дефицита в популяции, а не у отдельного обследуемого пациента, так как показатели его очень изменчивы, варьируют изо

Табл. 69. Критерии **тяжести** зобной эндемии

Показатели	Норма	Степень йодной недостаточности		
		Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
Школьники и взрослые				
Общая частота зоба , %	<5	5.0-19.9	20.0-29.9	>30.0
Частота сонографического объема щитовидной железы > 97-ой перцентиля , %	<5	5.0-19.9	20.0-29.9	>30.0
Медиана экскреции йода с мочой мкг/л	> 1 00	50.0-99.0	20.0-49.0	<20.0
Медиана концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови, мг/мл	< 10	10 0-19.9	20.0-39.9	>40 0
Новорожденные				
Частота значений тиреотропина в цельной крови более 5 мед/л , %	<3	3.0-19 9	20 0-39.9	>40.0
Медиана содержания йода в моче, мкг/л	>100	35.0-99.0	15.0-34.0	<15.0
Лактирующие женщины				
Медиана содержания йода в молоке, мкг/л	>90	35.0-89.0	20.0-34.0	<20.0

дня в **день**, подвержены влиянию многих факторов, в частности, высококалорийная диета увеличивает экскрецию йода с мочой, низкокалорийная — снижает.

- Определение содержания в крови Т₃, **Т₄**, тиреотропина. У клинически **эутиреодных** больных содержание в крови Т₃ и **Т₄** в пределах нормы либо может отмечаться некоторое возрастание **Т₃** при тенденции к снижению уровня Т₄ при нормальном уровне тиреотропина. Это компенсаторная реакция щитовидной железы — для поддержания **эутиреоидного** состояния увеличивается конверсия менее активного Т₄ в более активный Т₃. У **субгипотиреоидных** больных содержание в крови **Т₄** снижается или находится на нижней границе нормы, а уровень Т₃ — на верхней границе нормы, содержание тиреотропина — или повышено или близко к верхней границе нормы. При развитии гипотиреоза содержание в крови Т₃, Т₄ снижено, повышен уровень тиреотропина.
- Определение содержания в крови **тиреоглобулина**. Концентрация **тиреоглобулина** в крови во всех возрастных группах изменяется обратно пропорционально поступлению йода, особенно у новорожденных. Чем меньше йода поступает в организм, т. е. чем больше йодный дефицит, тем выше содержание в крови тиреоглобулина.
- УЗИ щитовидной железы. При диффузной форме выявляется диффузное увеличение щитовидной железы различных степеней, возможно обнаружение участков фиброза. **Тиреоидная**

ткань чаще **неоднородна**, нередко **эхогенность** ее **снижена**. Узловые формы **эндемического** зоба имеют следующие особенности:

- в большинстве случаев узлы множественные, значительно реже — единичные;
- узлы визуализируются как образования округлой, овальной или неправильной формы;
- контуры узлов могут быть как четкими, с хорошо определяемой капсулой в виде тонкого ободка повышенной **эхогенности**, так и нечеткими;
- **эхогенность** узлов чаще средней интенсивности, однако бывает и повышенной и пониженной;
- часто в узлах определяются **эхонегативные** зоны (скопление коллоида или геморрагии в узел);
- возможно обнаружение в узлах **гиперэхогенных** включений с акустической тенью — **кальцификатов**;
- многоузловой зоб может сочетаться с аденомами (частота аденом в многоузловых зобах около **24%**) и карциномами (по литературным данным от 1-6 до **17%**). Аденомы имеют овальную или округлую форму, контуры **четкие**, эхогенность понижена, средняя или повышена. Аденомы средней и повышенной **эхогенности** имеют **гипоэхогенный** ободок («halo sign»). В аденоме могут определяться очаги с жидкостью и **кальцификаты**.

Злокачественные узлы имеют следующие характеристики:

- нечеткие контуры;
- солидная структура;
- повышенная эхогенность;
- наличие **микрокальцификатов** (в 37-40% **тиреоидных** карцином);
- увеличение регионарных лимфатических узлов.

*Верхние границы нормы **объема** щитовидной железы у взрослых:*

- мужчины — 25 мл(**см³**);
- женщины — 18 мл(**см³**).

Зоб **диагностируется**, если объем железы превышает указанные величины (см. также табл. 70).

Табл. 70. Верхние границы объема щитовидной железы в норме у детей в возрасте 6-15 лет (см³)

Возраст	Мальчики	Девочки
6	5.4	4.9
7	5.7	6.3
8	6.1	6.7
9	6.8	8.0
10	7.8	9.3
11	9.0	9.8
12	10.4	11.7
13	12.0	13.8
14	13.9	14.9
15	16.0	15.6

7. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы выявляет равномерное распределение изотопа и диффузное увеличение размеров железы различных степеней (при диффузной форме) или наличие «холодных» или «теплых» узлов при узловой форме. При развитии гипотиреоза накопление изотопа железой резко снижено.
8. **Пункционная** биопсия щитовидной железы под контролем **УЗИ** выявляет следующие характерные изменения в **пунктате**:
- при коллоидном зобе — большое количество гомогенных масс коллоида, клеток **тиреоидного** эпителия мало;
 - при паренхиматозном зобе — отсутствие коллоида, много клеток тиреоидного эпителия (кубического, уплощенного), значительная примесь крови из-за обильной **васкуляризации** железы;
 - при узловом зобе (он чаще всего коллоидный) — наличие коллоида, возможен геморрагический характер **пунктата** с примесью свежих или измененных эритроцитов, макрофагов, дистрофические изменения **тиреоцитов, лимфоидных** элементов.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика узловой формы эндемического зоба и рака щитовидной железы (Л. Г. Кожанов, Е. А. Трошина, 1997 с изменениями) представлена в табл. 71.

Табл. 71. Дифференциальная диагностика узловой формы эндемического зоба и рака щитовидной железы

Признаки	Узловая форма эндемического зоба	Рак щитовидной железы
Клинические особенности	• Многоузловой зоб • «Узел» у женщины в возрасте 25-55 лет • «Узлы» безболезненные при пальпации • Нет роста «узла».	• «Солиитарный» узел • «Узел» у мужчины любого возраста • «Узел» у лиц старше 55 лет или моложе 25 лет • «Узел» болезненный при пальпации, быстро растущий «узел» • Изменение голоса и затруднение глотания у больного с «узлом»
УЗИ щитовидной железы	Доброкачественная характеристика узла*	Гипоэхогенность , нечеткие границы узла, наличие кальцификатов , увеличение регионарных лимфатических узлов
Пальпаторные особенности узла	Узел плотно-эластичный , не спаян с капсулой	Выраженная плотность узла, иногда спаянность с капсулой
Пункционная биопсия узла	Цитологическая картина узлового коллоидного пролиферирующего зоба*	Цитологическая картина рака щитовидной железы (недифференцированные клетки с признаками пролиферации)
Регионарные лимфатические узлы	Не увеличены	Увеличены, плотны, могут быть болезненны

Примечание. * — см. раздел «Данные лабораторных и инструментальных исследований при эндемическом зобе»

Дифференциальная диагностика эндемического зоба и аутоиммунного **тиреоидита** представлена в табл. 72.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. УЗИ щитовидной железы.
3. Определение содержания в крови Т₃, **Т₄**, **тиреоглобулина**, **тиреотропина**.
4. Определение суточной экскреции йода с мочой.
5. Рентгеноскопия пищевода при **больших** размерах зоба (выявление **сдавления** пищевода).
6. ИИ крови: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, субпопуляций Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, антител к **тиреоглобулину** и **микросомальной фракции фолликулярного эпителия**.
7. Пункционная биопсия щитовидной железы под контролем УЗИ.

Йододефицитные состояния

Последствия дефицита йода в окружающей среде и организме человека не ограничиваются только развитием эндемического **зо-**

Табл. 72. Дифференциальная диагностика эндемического зоба и аутоиммунного тиреоидита

Признаки	Эндемический зоб	Аутоиммунный тиреоидит
Общий анализ крови	Нормальный	Наклонность к лейкопении, лимфоцитозу , возможно увеличение СОЭ
Пальпация щитовидной железы	Консистенция эластичная или плотно-эластичная	Железа плотная или даже бугристая
Наличие в крови высоких титров антититреотидных антител и антител к микросомальной фракции	Не характерно	Очень характерно
УЗИ щитовидной железы	Диффузное увеличение щитовидной железы, неоднородность акустической картины ; наличие узлов при узловой форме	Неравномерная структура железы с наличием гипоэхогенных участков или узлов
Пункционная биопсия	При коллоидном зобе — коллоид, тиреоцитов немного , при паренхиматозном зобе — отсутствие коллоида, много тиреоцитов	Много плазматических клеток, лимфоцитоз с преобладанием крупноядерных лимфоцитов , клетки Ашкенази
Проба с преднизолоном (15 мг/сут в течение 5 дней) с последующей повторной пункцией	Изменений в повторном пунктате нет	При повторной пункции уменьшается количество лимфоцитов, особенно крупноядерных

ба. При дефиците йода развивается также ряд других патологических состояний. Поэтому сейчас введен термин **йододефицитные** состояния или заболевания.

Проявлениями **йододефицитных** заболеваний могут быть:

1. Патология беременности и плода (**аборты, мертворождения, врожденные аномалии плода, повышенная перинатальная смертность, неврологический и микседематозный кретинизм**).
2. Заболевания щитовидной железы:
 - эндемический зоб;
 - аутоиммунный тиреоидит;
 - гипотиреоз, в том числе врожденный;
 - злокачественные новообразования щитовидной железы;
 - **йодиндуцированный гипертиреоз** (при активной профилактике и лечении эндемического зоба в условиях очень выраженного дефицита йода, щитовидная железа слишком энергично захватывает йод и **гиперпродуцирует тиреоидные** гормоны).
3. Нарушение функции репродуктивной системы:

- синдром **гиперпролактинемического гипогонадизма** (параллельно с дефицитом йода увеличивается продукция **тиреолиберина** и **пролактина**, что приводит к **гипогонадизму**);
 - **различные** нарушения менструального цикла;
 - импотенция у мужчин;
 - бесплодие у мужчин и женщин;
 - ранний климакс.
4. Опухоли гипофиза (наиболее часто **тиреотропиномы**, **пролактиномы**).
 5. Синдром пустого турецкого седла (почти полное отсутствие диафрагмы турецкого **седла**, расширение **субарахноидального** пространства в **интраселлярную** область, распластывание гипофиза в виде тонкого слоя ткани на дне турецкого **седла**).
 6. Генерализованный **остеопороз**.
 7. Синдром **деменции**.
 8. **Низкорослость**.
 9. Умственная отсталость.
 10. Глухонмота.

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

При беременности могут встречаться следующие виды патологии щитовидной железы:

- диффузный нетоксический зоб;
- **гестационный транзиторный** тиреотоксикоз;
- диффузный токсический зоб (**аутоиммунный**);
- первичный гипотиреоз (обычно вследствие аутоиммунного **тиреоидита**).

Диффузный нетоксический зоб

Беременность часто ведет к развитию зоба. Увеличение щитовидной железы во время беременности связано с более интенсивным ее кровоснабжением, а также с увеличением массы железы.

Увеличение массы щитовидной железы обусловлено увеличением связывания **тиреоидных** гормонов с белками крови и повышением потребности в йоде во время беременности.

Повышенное связывание тиреоидных гормонов с белками крови

Известно, что более 99% циркулирующих в крови тиреоидных гормонов связано с белками крови: **тироксинсвязывающими** глобулином, **преальбумином** и альбумином. Количество несвязанных («свободных») биологически активных тиреоидных гормонов составляет для T_4 — 0.03-0.04%, для T_3 — 0.3-0.5%.

При беременности под влиянием значительного уровня эстрогенов, продуцируемых плацентой, прогрессивно повышается содержание в крови **тироксинсвязывающего** глобулина. Это ведет к значительному увеличению содержания общих и снижению свободных Т₃ и Т₄, что по принципу обратной связи стимулирует продукцию **тиреотропного** гормона и, следовательно, увеличение массы щитовидной железы и восстановление уровня свободных форм **тиреоидных** гормонов.

Повышение потребности в йоде во время беременности

Повышение потребности в йоде во время беременности обусловлено усиленным выделением йода почками и использованием части неорганического **йодида фетоплацентарным** комплексом для синтеза тиреоидных гормонов **щитовидной** железой плода.

Если беременная женщина проживает в регионе с достаточным уровнем потребления йода (**150-200 мкг/сут**), то повышенная экскреция йода с мочой не играет существенной роли. В регионах с дефицитом йода в окружающей среде пониженное потребление йода (менее 100 мкг/сут) способствует увеличению продукции **тиреотропина** и стимуляции роста щитовидной железы.

Если у женщины до беременности имел место диффузный или узловой **эутиреоидный зоб**, то степень зоба и количество узлов могут значительно увеличиться. Доказательствами стимуляции щитовидной железы во время беременности являются:

- наличие относительного дефицита Т₄ ($y^{1/3}$ беременных в связи с интенсивным превращением его в Т₃); для его диагностики используют соотношение в крови содержания Т₄ к содержанию тироксинсвязывающего глобулина;
- увеличение содержания в крови Т₃;
- повышение содержания в крови **тиреотропина** (в норме к моменту родов уровень тиреотропина увеличивается вдвое, но не превышает показателей верхней границы нормы, т.е. **5 МЕД/л**);
- повышение содержания в крови **тиреоглобулина**, уровень которого характеризует степень стимуляции щитовидной железы.

Щитовидная железа плода начинает концентрировать йод и синтезировать **йодтиронины** на 10-12 неделях внутриутробного развития. Трансплацентарный переход тиреоидных гормонов из организма матери к плоду наблюдается только на ранних стадиях внутриутробного развития. Функциональная способность щитовидной железы плода зависит от поступления йода из организма матери, при недостаточном уровне которого происходит стимуляция щитовидной железы плода с развитием зоба.

Возможно развитие гипотиреоза во внутриутробном и неонатальном периодах, что в последующем приведет к снижению умственного развития ребенка. Все вышеизложенное указывает на не-

обходимость лечения диффузного нетоксического зоба при беременности в регионах с недостаточным потреблением йода.

Гестационный транзиторный тиреотоксикоз

Гестационный транзиторный тиреотоксикоз развивается у 1-2% всех беременных во время первого триместра беременности, он сопровождается снижением концентрации в крови **тиреотропина** и повышением уровня свободного **T₃**. Гестационный тиреотоксикоз обусловлен стимуляцией щитовидной железы беременных хорионическим **гонадотропином** из-за его молекулярного сходства с **тиреотропином**. Это влияние **хорионического гонадотропина** наиболее выражено в конце I триместра беременности. **Хорионический гонадотропин** действует как слабый аналог **тиреотропина**, что приводит к увеличению уровня в крови свободных **T₃** и **T₄** и согласно механизму обратной связи, к снижению секреции тиреотропина.

Клиническая картина характеризуется симптоматикой тиреотоксикоза (см. гл. «Диффузный токсический зоб» и подтверждается следующими лабораторными данными:

- повышенное содержание в крови хорионического гонадотропина;
- увеличение содержания в крови свободных **T₃** и **T₄**;
- снижение уровня тиреотропина в крови.

Гестационный тиреотоксикоз является **транзиторным** и ко II триместру беременности исчезает.

Схема стимуляции щитовидной железы при беременности (Ф. Ф. Бурункулова, А. Герасимов, 1998) представлена на рис. 12.

Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб развивается во время беременности в 0.05-3% случаев.

Диагноз диффузного токсического зоба подтверждается соответствующей клинической картиной (см. гл. «Диффузный токсический зоб»), УЗИ (диффузное увеличение щитовидной железы), высоким уровнем в крови свободных **T₃** и **T₄**, наличием в крови **тиреостимулирующих** иммуноглобулинов. Диффузный токсический зоб в ряде случаев имеет тенденцию к спонтанной ремиссии при беременности, что обусловлено **иммуносупрессивным** действием беременности, проявляющимся повышением количества **T-лимфоцитов-супрессоров** и снижением **T-лимфоцитов-киллеров**.

Заболевание беременных диффузным токсическим зобом оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и плод:

- повышается риск рождения мертвого ребенка, наступления преждевременных родов и развития **преэклампсии**;

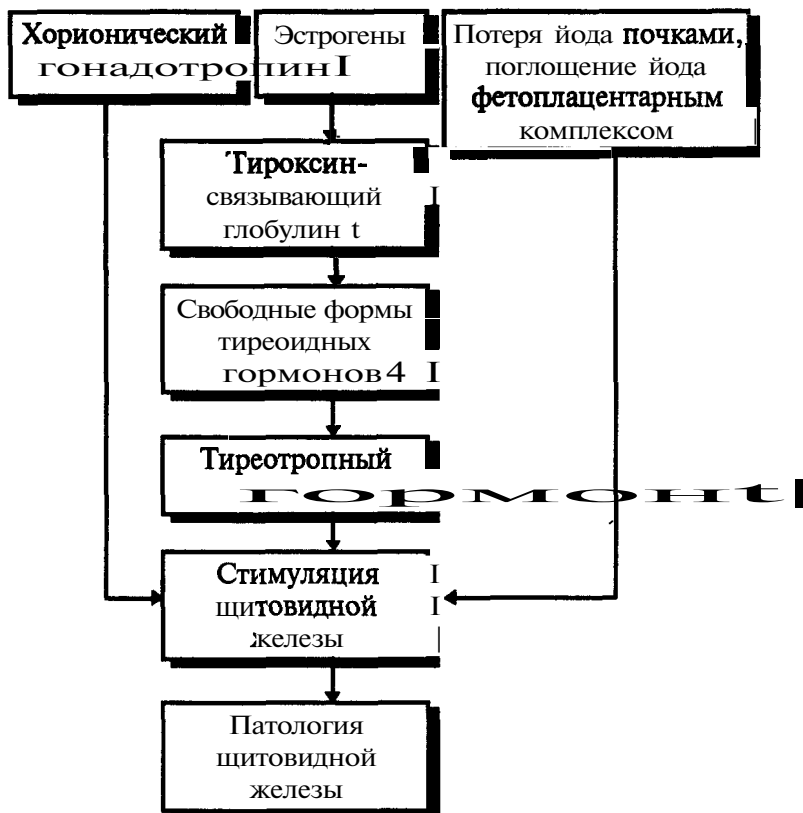


Рис. 12. Схема стимуляции щитовидной железы при беременности.

- увеличивается **неонатальная** смертность и вероятность рождения ребенка с дефицитом массы тела;
- имеется угроза развития **тиреотоксического** криза во время схваток и потуг;
- повышается риск врожденных пороков развития плода;
- возможно развитие внутриутробного тиреотоксикоза после 25 недели беременности (в этот период функция зрелой щитовидной железы плода стимулируется большим количеством **тирео-стимулирующих** иммуноглобулинов из крови матери). **Фетальный** тиреотоксикоз диагностируется на основании увеличения частоты сердечных сокращений плода (более 160 в минуту), повышения уровня тиреоидных гормонов в **амниотической жидкости**, наличие зоба у плода при УЗИ;

- развивается **неонатальный гипертиреоз, продолжающийся** 2-3 месяца. Причиной его развития является трансплацентарное поступление в кровь плода **тиреостимулирующих иммуноглобулинов**. **Неонатальный** тиреотоксикоз клинически проявляется тахикардией, задержкой роста, увеличением костного возраста, зубом, **преждевременным краниостенозом**, повышенной заболеваемостью и смертностью.

Первичный гипотиреоз

Причинами первичного гипотиреоза у беременных женщин чаще всего является аутоиммунный **тиреоидит** и состояние после резекции щитовидной железы по поводу диффузного токсического зоба или **эутиреоидного узлового зоба**.

Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным **тиреоидитом**, обычно выявляется и компенсируется до беременности, но **нередко** впервые диагностируется во время беременности.

Вследствие **иммуносупрессивного** действия беременности **возможна** ремиссия аутоиммунного **тиреоидита** в этот период и рецидив в послеродовом периоде.

Симптоматика и диагностика гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита изложена в соответствующих главах.

Некомпенсированный гипотиреоз в период беременности оказывает следующие отрицательные воздействия на организм матери и плода:

- развиваются такие осложнения беременности, как анемия, **преэклампсия**, отслойка плаценты, послеродовые кровотечения, нарушения функций сердечно-сосудистой системы;
- блокирующие антитела к рецепторам **тиреотропного** гормона проходят через плаценту к плоду и вызывают развитие **фетального** и **неонатального** гипотиреоза.

Фетальный гипотиреоз проявляется внутриутробным замедлением роста, **брадикардией**, запоздалым появлением ядер окостенения, нарушением процессов развития центральной нервной системы.

Неонатальный гипотиреоз продолжается в течение 1-4 месяцев (период полувыведения материнских антител к щитовидной железе — около 3 нед.). **Признаками** неонатального гипотиреоза являются переносенная беременность (более 42 недель), большая масса тела при рождении (более 4 кг), **макроглоссия**, периферический цианоз, отеки, затруднение дыхания, низкий, грубый тембр голоса при плаче и крике, сонливость, пониженная активность, гипотермия, сухость кожи, снижение содержания **тиреоидных** гормонов в крови новорожденного.

Кроме аутоиммунного тиреоидита причинами **транзиторного** гипотиреоза у плода могут быть функциональная незрелость паю-

таламо-гипофизарной системы у недоношенных детей и тяжелый **йодный** дефицит у матери во время беременности.

Программа обследования беременных для выявления патологии щитовидной железы

1. ОА крови, мочи.
2. Определение суточной экскреции йода с мочой.
3. Определение содержания в крови **T₃, T₄ (общего и свободного), тиреотропного** гормона, **тироксинсвязывающего** глобулина, антител к **тиреоглобулину** и **микросомальной фракции фолликулярного эпителия щитовидной железы, тиреостимулирующих** иммуноглобулинов.
4. Определение содержания в крови **хорионического гонадотропина, эстрадиола, прогестерона, кортизола.**
5. Определение количества **B- и T-лимфоцитов, субпопуляций T-лимфоцитов,** иммуноглобулинов.
6. УЗИ щитовидной железы беременной.
7. УЗИ плода.

Болезни паращитовидных желез

Основные сведения о функции паращитовидных желез

У человека имеются четыре **паращитовидные** железы, они располагаются по две с каждой стороны на задней поверхности щитовидной железы вне ее капсулы. Однако могут быть отклонения как в количестве желез (их иногда бывает 3, 5, 6), так и в их расположении (они могут располагаться в толще щитовидной железы, в ткани **вилочковой** железы, иногда на уровне **X-XII** хрящей трахеи, иногда в области перикарда). Атипичное расположение бывает у 25-30% людей.

Размеры паращитовидных желез — $6 \times 3 \times 1$ мм.

Паращитовидные железы **вырабатывают** паратгормон, который вместе с витамином **D₃** и **кальцитонином** регулирует обмен кальция и фосфора в организме.

Организм человека содержит около 1 кг **кальция**, 99% которого локализуется в костях в форме **гидроксиапатита**. Около 1% кальция содержится в мягких тканях и во внеклеточном пространстве, где он принимает участие во всех биохимических процессах.

Ежедневно человек получает с пищей 1 г кальция. Распределение кальция в крови представлено на рис. 13.

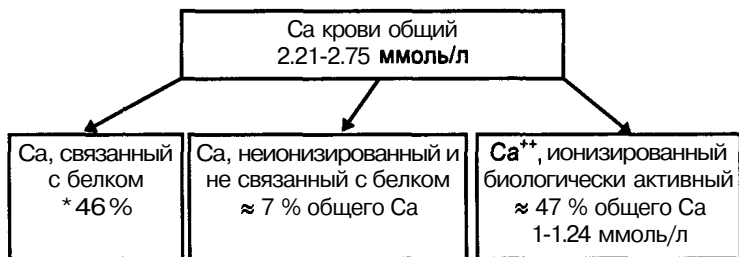


Рис. 13. Распределение кальция в крови.

Биологически активным является **ионизированный кальций**, он выполняет следующие функции:

- играет ведущую роль в процессах образования костей (**в оссификации** и минерализации костей);
- регулирует возбудимость нервной и мышечной тканей, определяет порог передачи электрического импульса; при снижении уровня кальция нервно-мышечная возбудимость увеличивается;
- регулирует тонус сосудистой стенки (ионы **Ca⁺⁺** участвуют в сокращении **гладкомышечной** мускулатуры сосудов);

- стимулирует продукцию пищеварительных ферментов;
- уменьшает проницаемость клеточных мембран (этим объясняется противовоспалительное действие);
- стимулирует сократительную функцию миокарда;
- участвует в биосинтезе **альдостерона** и поддержании кислотно-щелочного равновесия;
- участвует в свертывании крови (образование тромбина);
- косвенно влияет на водный обмен — при повышении уровня Ca^{++} блокируется действие АДГ на почечные каналы и увеличивается выделение воды.

В организме человека содержится около 600 г *фосфора* (85% в скелете, 15% — в мягких тканях и внеклеточной жидкости), и 25 г *магния* (65% в скелете и 35% в мягких тканях). Распределение фосфора в крови представлено на рис. 14.



Рис. 14. Распределение фосфора в крови.

С пищей ежедневно поступает около 2 г фосфатов.

Биологическая роль фосфатов в организме состоит в том, что они являются поставщиками фосфора для построения **макроэргических** соединений, ферментов, принимают участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия (фосфатный буфер).

Уровень кальция и фосфора в крови определяется **паратормоном**, **кальцитонином**, витамином D, половыми гормонами, **глюкагоном**, **СТГ**, **АКТГ**, **ТГГ**, **тиреоидными** гормонами и **остеокальцином**.

Паратормон

Паратормон состоит из 90 аминокислотных остатков и имеет мол. вес 10200 Д. В крови он циркулирует в 3 видах: **интактный паратормон** с **молекулярной** массой 9500 Д; бионеактивный фрагмент молекулы с молекулярной массой 7500 Д; биоактивные вещества с молекулярной массой 4000 Д. Фрагменты образуются в печени, почках.

Основная функция паратормона — поддерживать постоянный уровень в крови ионизированного кальция. Кроме того, паратормон влияет на обмен фосфора и магния.

Паратгормон действует на кости, почки, кишечник. *Регуляция продукции паратгормона* осуществляется по принципу обратной связи содержанием в крови кальция: снижение уровня кальция стимулирует продукцию паратгормона и наоборот. Влияние на продукцию паратгормона оказывает также уровень магния в крови: повышение магния увеличивает продукцию паратгормона и наоборот.

Местом приложения действия паратгормона является прежде всего диафизарный отдел длинных трубчатых костей. Действие паратгормона на кости показано на рис. 15. /



Рис. 15. Схема действия паратгормона на костную ткань

Действие паратгормона на почки:

- угнетает **реабсорбцию** фосфатов в проксимальных канальцах, что ведет к **фосфатурии** и **гипофосфатемии**;
- увеличивает реабсорбцию кальция в **дистальных** почечных канальцах, т.е. уменьшает экскрецию кальция с мочой и повышает уровень кальция в крови;
- повышает выделение с мочой калия, **натрия**, хлоридов, цитратов, сульфатов и вызывает **ощелачивание** мочи;
- повышает активность **1-гидроксилазы** в почках, под влиянием которой происходит конверсия неактивного витамина **D₃** в

кальцитриол (биологически активный витамин D_3), который стимулирует всасывание в кишечнике кальция.

Действие **паратормона на кишечник** — усиливает всасывание ионов кальция в присутствии витамина D.

Имеется **циркадный** ритм продукции **паратормона**, наибольшая секреция наблюдается в ночные **часы**, когда уровень паратормона в крови превышает дневное содержание в 2.5-3 раза.

Кальцитонин

Кальцитонин продуцируется **парафолликулярными С-клетками** щитовидной **железы** и является **гипокальциемическим** гормоном. Состоит из 32 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 3000 Д.

Биологические эффекты кальцитонина:

- угнетает процессы резорбции костной ткани, кальций активно откладывается в костях, что приводит к снижению содержания кальция в крови, одновременно усиливается образование белкового **матрикса** костей, **ингибируется** активность остеокластов, стимулируются остеобласты;
- стимулирует поглощение костной тканью фосфора и уменьшает выделение фосфора из костей, таким образом, содержание фосфора в крови понижается;
- увеличивает экскрецию с мочой кальция, фосфора, натрия, магния, калия, воды;
- стимулирует вместе с **паратормоном** превращение в почках неактивной формы витамина D_3 в биологически активную.

На уровень кальция в крови кроме паратормона и кальцитонина оказывают влияние и другие факторы:

- **витамин D** (D_2 и D_3 неактивны), превращающийся в печени и почках под влиянием паратормона и кальцитонина в гормон 1,25 **дигидроксиролекальциферол-кальцитриол** ($1,25 (OH)_2D_3$), — усиливает всасывание кальция в кишечнике;
- **глюкокортикоиды** — повышают резорбцию кости, снижают скорость образования новой костной ткани, повышают экскрецию кальция почками, снижают абсорбцию кальция в **желудочнокишечном** тракте;
- **соматотропин** — повышает экскрецию кальция почками, увеличивает активность остеокластов и деминерализацию в ранее образовавшейся кости;
- **T_3 и T_4** — повышают экскрецию кальция с мочой, увеличивают резорбцию кости;
- **глюкагон** — способствует развитию **гипокальциемии**, снижая процессы резорбции и стимулируя высвобождение кальцитонина;

- *половые гормоны* — снижают экскрецию кальция с мочой;
- **остеокальцин** — **неколлагеновый** белок костной матрицы, синтезируется остеобластами, является медиатором действия витамина D на кости, повышает содержание кальция в крови.

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз — заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным дефицитом **паратгормона**, что приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, снижению его мобилизации из костей, относительному уменьшению его **канальцевой** реабсорбции в почках, развитию **гипокальциемии** и **гиперфосфатемии**, повышению нервно-мышечной возбудимости (тетании).

Этиология

1. Повреждение **паращитовидных** желез или нарушение кровообращения в них при операциях на щитовидной железе. В **послеоперационном** периоде возможно развитие спаечного процесса, рубцов, фиброза в паращитовидных железах.
2. Удаление паращитовидных желез в случае атипичного их расположения в толще щитовидной железы при **струмэктомии**.
3. Травма области щитовидной и паращитовидных желез с отеком и кровоизлиянием в **паращитовидные** железы.
4. Вовлечение в воспалительный процесс паращитовидных желез при **тиреоидитах**.
5. Лучевое повреждение паращитовидных желез при лечении диффузного токсического зоба с использованием ^{131}I .
6. Аутоиммунное поражение паращитовидных желез с образованием антител к **паратгормону**; при этом речь может идти о самостоятельном заболевании (**идиопатический**, первичный аутоиммунный **гипопаратиреоз**) или **гипопаратиреоз** является поражением аутоиммунного полиэндокринного синдрома, при котором имеется также аутоиммунное поражение коры надпочечников, **инсулярного** аппарата и других эндокринных желез.
7. Врожденная неполноценность паращитовидных желез при синдроме Ди Джорджа (**агенезия** паращитовидных желез в сочетании с аплазией **вилочковой** железы, иммунологической недостаточностью и врожденными **уродствами**).
8. Ослабление деятельности паращитовидных желез при инфекциях и интоксикациях.
9. Поражение паращитовидных желез метастатическим опухолевым **процессом**. По данным **Woodhouse** (1974), при распространенном **метастазировании** злокачественных опухолей в

5-12% случаев выявляются метастазы в околощитовидные железы.

Патогенез

Недостаток **паратгормона** приводит к снижению уровня кальция и повышению уровня фосфатов в крови. Отрицательный кальциевый и положительный фосфорный баланс нарушают электролитное равновесие, изменяются соотношения кальций/фосфор и натрия/калий. Это ведет к нарушению проницаемости клеточных мембран, в частности, нервных клеток, изменению процессов поляризации в области синапсов, повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, развитию судорог.

Появлению судорог способствует также характерное для **гипопаратиреоза** нарушение метаболизма магния и **гипомагниемия**. В этих условиях усиливается проникновение натрия в клетку и выход из клетки ионов калия, что значительно повышает нервно-мышечную возбудимость.

Нарушения обмена кальция, фосфора, магния способствуют развитию при хронических формах **гипопаратиреоза** значительных трофических нарушений, что проявляется замедлением роста у детей, изменениями кожи и ее придатков, хрусталика.

Относительная **гипопаратиреоидная** недостаточность имеет место при **псевдогипопаратиреозе**.

Псевдогипопаратиреоз — группа редких наследственных заболеваний с **клинико-лабораторными** признаками недостаточности паращитовидных желез (тетания, **гипокальциемия**, **гиперфосфатемия**), но с повышенным или нормальным содержанием паратгормона в крови.

Развитие заболевания связано с нечувствительностью тканей (почек и костей) к экзогенному и эндогенному **паратгормону** при повышенной или нормальной его секреции и гиперплазии паращитовидных желез.

Патоморфология. Анатомическим субстратом гипопаратиреоза является отсутствие паращитовидных желез (врожденное или в связи с хирургическим удалением), недоразвитие и **атрофические** процессы в них в связи с аутоиммунным повреждением, нарушением кровообращения, кровоснабжения или иннервации, лучевым или токсическим воздействием. Во внутренних органах и стенках крупных сосудов при **гипопаратиреозе** возможно отложение солей кальция.

Клиническая картина

Клинические формы гипопаратиреоза, выделяемые в зависимости от течения и характера клинических особенностей, представлены на рис. 16.

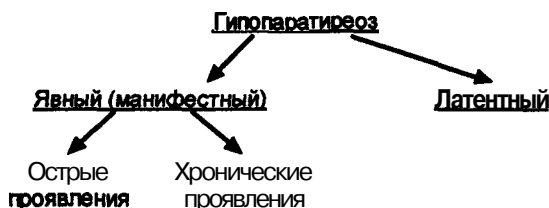


Рис. 16. Клинические формы **гипопаратиреоза**.

В клинической картине гипопаратиреоза выделяют 4 группы синдромов:

1. **Тетанический**, судорожный синдром (повышенная нервно-мышечная возбудимость).
2. Синдром изменений чувствительной сферы и вегетативных функций.
3. Синдром поражения центральной нервной системы, мозговых нарушений.
4. Изменения кожи и трофические нарушения.

Манифестная (явная) форма гипопаратиреоза проявляется обычно всеми четырьмя синдромами.

Тетанический, судорожный синдром

Этот синдром является ведущим при **гипопаратиреозе**.

Судорогам предшествуют предвестники — парестезии (чувство онемения, ползания мурашек по рукам, ногам), жжение, покалывание, напряжение, скованность в мышцах рук и ног. После предвестников развиваются вначале тонические и затем **клонические** судороги отдельных групп мышц.

Для судорог характерен избирательный характер, они распространяются на отдельные группы **мышц**, симметрично с той и другой стороны. Возможны генерализованные судороги.

Чаше всего вовлекаются мышцы верхних конечностей, потом судороги распространяются на мышцы нижних конечностей. Нередко вовлекаются мышцы **лица**, реже — диафрагмы, туловища, внутренних органов, гортани.

Судороги мышц конечностей. Вовлекаются преимущественно симметричные группы **сгибательных** мышц.

При судорогах верхних конечностей плечо приведено к туловищу, предплечье согнуто в локтевом суставе, кисть согнута в локтевом, **лучезапястном** и **пястно-запястном** суставах, пальцы сжаты и склонены к ладони («рука **акушера**»).

При судорогах мышц нижних конечностей стопа изогнута внутрь, пальцы в положении подошвенного сгибания, большой палец покрыт остальными и подошва вдавлена в виде желоба. Ноги тесно прижаты одна к другой в вытянутом положении.

Судороги мышц лица придают ему **характерное** выражение: углы рта опускаются, рот приобретает форму «рыбьего» («сардоническая улыбка»), наблюдается спазм жевательной мускулатуры (тризм, жевательные мышцы очень напряжены), брови сдвинуты, веки полуопущены, наблюдаются судороги век.

Судороги мышц туловища вызывают судорожное разгибание туловища кзади (**опистотонус**).

Судороги межреберных мышц и диафрагмы приводят к затруднению дыхания.

Судороги мышц гортани (ларингоспазм) — наиболее опасное проявление тетании. Чаще встречается у детей и проявляется **инспираторной одышкой**, шумным **стенотическим** дыханием, цианозом, на губах появляется пена. В тяжелых случаях больной теряет сознание и наступает смерть от асфиксии, если не сделаны срочная трахеотомия или интубация.

Судороги мышц пищевода приводят к нарушению глотания.

Судороги мышц привратника (пилороспазм) обуславливают тошноту, рвоту кислым содержимым, боли в **эпигастрии**.

Спазм мускулатуры кишечника вызывает запоры, часто кишечную колику.

Спазм мышц мочевого пузыря приводит к анурии.

При *спазме венечных артерий* появляются резкие боли в области сердца, напоминающие стенокардию.

Судороги при **гипопаратиреозе** очень болезненны. Сознание при тетании сохранено, однако при особенно тяжелых приступах может нарушаться. Приступы судорог бывают разной длительности: от минут до нескольких часов, возникают с разной частотой, могут возникать как спонтанно, так и под влиянием различных раздражителей: механических, термических, электрических, болевых. Иногда судороги могут провоцироваться мышечным напряжением при интенсивной физической нагрузке, нервным потрясением, горячей ванной, выпрямлением конечностей.

Если во время приступа преобладает тонус симпатической нервной системы, приступ протекает с бледностью из-за спазма периферических артерий, тахикардией, повышением АД. Если преобладает тонус парасимпатической вегетативной нервной системы, типичны рвота, поносы, **полиурия**, **брадикардия**, гипотония.

Как правило, судорожные явления и развернутая картина **гипопаратиреоидного** криза возникают при снижении содержания кальция в крови до 1.9-2.0 ммоль/л.

Синдром вегетативных дисфункций и изменений чувствительной сферы

Вне приступов тетании вегетативные нарушения у больных проявляются ощущением похолодания или жара, потливостью, головокружением, обмороками, нарушением зрительной аккомодации, диплопией, мигренью, звоном в ушах, ощущением

«закладывания» ушей, стойким дермографизмом, чувством обмирания, иногда болями, перебоями в области сердца, уменьшением сумеречного зрения. Изменения чувствительной сферы характеризуются повышенной **чувствительностью** к шуму, резким звукам, громкой музыке, изменением восприятия температуры окружающей среды (когда всем тепло, больному холодно и наоборот), уменьшением чувствительности к кислому, повышением чувствительности к горькому, сладкому.

Синдром поражения центральной нервной системы, мозговых нарушений

При длительной **гипокальциемии** развиваются *изменения психики, невроты, эмоциональные нарушения* (депрессия, тоска), *бессонница*.

Во время тяжелых приступов тетании возможно развитие *отека мозга* со стволовыми и экстрапирамидными симптомами.

Мозговые нарушения при гипотиреозе могут проявляться **эпилептиформными приступами**, клинически и **электроэнцефалографически** сходными с **генуинной** эпилепсией; отличием служит быстрая благоприятная динамика ЭЭГ при достижении стойкой **нормокальциемии**, чего не бывает при классической эпилепсии. Характерен также купирующий эффект внутривенного введения препаратов кальция. В отличие от истинной эпилепсии, сознание не теряется. Нередко эпилепсия вообще является единственным симптомом **гипопаратиреоза**, поэтому следует взять за правило *проверять содержание кальция в крови у каждого больного с эпилепсией*. Но следует помнить, что при **гипопаратиреозе** возможно развитие и настоящей эпилепсии.

Наиболее тяжелые неврологические изменения наблюдаются у больных с внутрочерепной **кальцификацией**, в частности, в области **базальных ганглиев**, а также над турецким седлом, иногда — в области мозжечка. Проявления, связанные с внутрочерепной кальцификацией, полиморфны и зависят от локализации **кальцификатов** и степени повышения внутрочерепного давления. Чаше других наблюдаются явления **эпилептиформного типа** и **паркинсонизм**.

Поражение нервной системы при гипопаратиреозе может протекать в виде **синдрома Фара**, который проявляется:

- обызвествлением в области базальных ганглиев мозга;
- эпилепсией;
- **деменцией**;
- головными болями;
- экстрапирамидными знаками.

Изменения кожи и трофические нарушения

Изменения кожи и трофические нарушения развиваются при длительном хроническом течении **гипопаратиреоза**. При этом характерны сухость, шелушение, экзема, **эксфолиативный** дерматит, возможны пигментации, очаги депигментации кожи (**витилиго**), очень часто развивается **кандидомикоз**. Возможно появление на коже пузырей с жидким содержимым.

Поражаются также придатки кожи: наблюдаются нарушения роста волос, раннее поседение и поредение волос (иногда наблюдается их выпадение вплоть до полной алопеции), ломкость, бледность, тусклость ногтей, частое их грибовое поражение.

Изменения кожи могут быть моносимптомом гипопаратиреоза.

К трофическим нарушениям относятся также **изменения зубочелюстной системы**: у детей — нарушения формирования зубов, дефекты эмали; у больных всех возрастных групп — кариес, дефекты эмали зубов.

Характерное проявление гипопаратиреоза у детей — **задержка роста**.

Одно из важнейших нарушений трофики у больных гипопаратиреозом — **гипокальциемическая катаракта**. Возможна врожденная катаракта (при тетании матери или врожденном гипопаратиреозе).

Хронический гипопаратиреоз характеризуется тем, что приступы судорог возникают не часто, причем провоцируются физической нагрузкой, инфекцией, психической травмой, нервным перенапряжением, менструацией, гипервентиляцией (возникает алкалоз, при этом снижается количество ионизированного кальция).

Обострения хронического гипопаратиреоза чаще бывают весной, осенью.

Хроническая тетания реже характеризуется приступами, а чаще — вышеизложенным синдромом трофических нарушений и поражением центральной нервной системы.

Скрытые (латентные формы) гипопаратиреоза характеризуются отсутствием судорог, трофических нарушений (или очень небольшими их проявлениями), отсутствием значительных изменений центральной нервной системы.

Для диагностики латентных форм гипопаратиреоза используют следующие пробы (симптомы):

Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва впереди наружного слухового прохода. Различают симптом Хвостека I степени, когда сокращаются все мышцы лица на стороне постукивания; II степени — сокращаются мышцы в области крыльев носа и угла рта; III степени — только в области угла рта.

Несомненное диагностическое значение имеет только симптом Хвостека I степени, II-III степени могут наблюдаться при неврозах, истерии, кахексии, астении.

Симптом Труссо — судороги в области кисти («рука акушера», «пишущая рука») через 2-3 мин **сдавления** плеча манжетой тонометра (воздух нагнетается в манжету до исчезновения пульса на лучевой артерии — т.е. **уровня** чуть выше систолического АД).

Симптом Вейса — сокращение круглой мышцы век и лобной мышцы при **поколачивании** у наружного края глазницы.

Симптом Гофмана — появление парестезии при надавливании в участках разветвления нервов, в частности, в месте выхода I ветви тройничного нерва (у внутреннего края брови).

Симптом Шлезингера — судороги в **разгибательных** мышцах бедра и стопы при быстром пассивном сгибании ноги в тазобедренном суставе при выпрямленном коленном суставе.

Симптом Эрба — повышенная электровозбудимость нервов конечностей при раздражении слабым гальваническим током (менее 0.5 мА), что выражается в судорогах.

Электровозбудимость считается повышенной при **катодзакрыва-тельных** сокращениях при силе тока < 0.5 мА, **катодразмыкательных** — < 5 мА, **анодзакрыва-тельных** — < 1.5 мА, **анодразмыкательных** — < 2.2 мА.

Симптомы скрытой тетании выявляются значительно лучше после предварительной гипервентиляции (дыхание с частотой 22 в 1 мин) вследствие развития алкалоза и снижения уровня ионизированного кальция в крови.

Лабораторные и инструментальные данные

- *Снижение содержания β крови общего и ионизированного кальция и повышение — фосфора.* Нормальное содержание в крови общего кальция — 2.25-2.75 **ммоль/л**; ионизированного кальция — 1-1.24 **ммоль/л**; фосфора — 0.64-1.29 **ммоль/л**.

При оценке содержания общего кальция сыворотки крови следует вносить поправку в зависимости от уровня альбумина:

При содержании альбумина сыворотки менее 40 г/л к определяемому уровню кальция добавляют **0.1** **ммоль/л** на каждые недостающие 6 г/л альбумина.

Наоборот, при содержании альбумина более 40 г/л вычитают 0.1 **ммоль/л** на каждые избыточные 6 г/л альбумина.

Гипопаратиреоидные криз и судороги возникают при уровне кальция сыворотки крови менее 1.9-2 **ммоль/л** и ионизированного кальция — менее 1 **ммоль/л**.

- *Снижение суточной экскреции кальция с мочой.* В норме за сутки с мочой выделяются 200-400 мг кальция.

О содержании кальция в крови можно судить по количеству кальция, выделяющегося с мочой (при **гипокальциемии** экскреция кальция с мочой уменьшается). Для этого применяется реакция **Сулковича**. Кальций в моче выпадает в осадок и дает помутнение под влиянием реактива Сулковича, имеющего следующий состав:

щавелевая кислота	2.5 г;
щавелевокислый аммоний	2.5 г;
ледяная уксусная кислота	5.0 г;
дистиллированная вода	до 150.0 г.

К 5 мл профильтрованной мочи (из суточного количества или из ночной порции, собранной с 20⁰⁰ до 8⁰⁰) добавляют по каплям 2 мл реактива Сулковича.

За реакцией помутнения мочи наблюдают в течение 2 минут. Содержание кальция в крови косвенно оценивают по степени помутнения (помутнения) мочи (табл. 73).

Табл. 73. Оценка реакции Сулковича

Реакция (помутнение мочи)		Содержание кальция в крови
0	отрицательная	< 7 мг% (< 1.75 ммоль/л)
(+)	слабо положительная	7-9 мг% (1.75-2.25 ммоль/л)
(++)	положительная	9-11 мг% (2.25-2.75 ммоль/л)
(+++)	умеренно повышенная	гиперкальциемия
(++++)	резко положительная	резко выраженная гиперкальциемия

- *Снижение выделения фосфора с мочой* за сутки менее 2.8 г.

Этому показателю придается меньшее значение, он слишком вариабелен.

- *Снижение уровня паратгормона в крови.* В норме содержание паратгормона в крови — 0.15-0.6 мг/мл.
- *ЭКГ-признак гипокальциемии:* удлинение интервалов Q-T и ST.
- *Рентгенография костей.* Характерные симптомы: явления остеосклероза, **перниостоза** длинных трубчатых костей; лентовидные уплотнения **метафизов**; преждевременное обызвествление реберных хрящей.

Кроме того, определяется обызвествление в головном мозге (ствол, **базальные** ганглии, сосуды и оболочки головного мозга), стенках периферических артерий, подкожной клетчатке, связках и сухожилиях.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз **гипопаратиреоза** ставится на основании следующих данных:

- указание в анамнезе на операцию на щитовидной железе, околощитовидных железах, лечение ¹³¹I;
- приступы тонических судорог;
- **гипокальциемия, гипокальциурия;**
- **гиперфосфатемия, гипофосфатурия;**
- снижение уровня паратгормона в крови;
- удлинение интервалов QT и ST на ЭКГ;
- катаракта;

- **трофические** нарушения кожи и ее придатков, зубов;
- положительные пробы **Хвостека**, **Труссо**, **Гофмана**, **Шлезингера**, **Вейса**, **Эрба**;
- положительная *провокационная проба Барбье и Клотца на гипокальциемию*: определение содержания кальция в крови до и через 1 и 2 ч после внутримышечного введения 20 мг **эстрадиолбензоата**. У здоровых лиц содержание кальция сохраняется в норме до и после введения **эстрадиола**; при **гипопаратиреозе** — снижается после введения препарата.

При постановке диагноза **гипопаратиреоза** следует учесть, что судороги после операции на щитовидной железе могут появиться как через несколько часов (полное удаление **паращитовидных желез**), так и через несколько месяцев и лет (атрофия, фиброз паращитовидных желез вследствие образования рубцов и спаек после операции на щитовидной **железе**).

Необходимо **помнить**, что **гипокальциемия** является не только одним из основных проявлений гипопаратиреоза, но наблюдается также при ряде других патологических состояний, что следует учитывать при дифференциальной диагностике гипопаратиреоза.

Классификация **гипокальциемий**

(Yendt, 1973; Scott, 1976; Gabon, 1977).

1.1. *Органическая гипокальциемия.*

1.1.1. Дефицит паратгормона (гипопаратиреоз).

1.1.2. Хроническая почечная недостаточность с гипокальциемией и гиперфосфатемией.

1.1.3. Острый деструктивный панкреатит.

1.1.4. Нарушение кишечной абсорбции кальция при заболеваниях тонкой кишки.

1.1.5. Гиперсекреция кальцитонина при медулярном раке щитовидной железы или других **APUD-клеточных** карциномах.

1.1.6. Повышенная утилизация кальция некоторыми **остеобластическими** опухолями.

1.2. *Функциональная гипокальциемия.*

1.2.1. Гипокальциемия вследствие **гипопротеинемии** (при этом содержание ионизированного кальция нормальное):

- **нефротический** синдром;
- цирроз печени.

1.2.2. Псевдогипопаратиреоз (синдром **Олбрайта**).

1.2.3. Идиопатический гипопаратиреоз.

1.2.4. Неонатальная **тетания**.

1.2.5. Дефицит витамина D (алиментарный).

1.2.6. Гипомагниемия.

1.2.7. Ацидоз.

1.3. Гипокальциемия, обусловленная экзогенными факторами.

1.3.1. Введение фосфатов (в том числе избыток фосфатов в пище).

1.3.2. Введение ЭДТА.

1.3.3. Введение митрамицина.

1.3.4. Применение тиазидовых диуретиков.

1.3.5. Длительный прием фенобарбитала.

1.3.6. Длительный прием слабительных средств.

1.3.7. Массивная инфузия цитратной крови или экстракорпоральная гемоперфузия.

1.3.8. Передозировка кальцитонина.

Примечание. Неонатальная гипокальциемия — это гипокальциемия младенцев, родившихся у матерей с первичным гиперпаратиреозом. Она обусловлена преходящей компенсаторной гиперсекрецией кальцитонина и подавлением функции околощитовидных желез в ответ на повышенный уровень паратгормона и кальция в крови у матери. Поздняя постнатальная тетания, развивающаяся в конце первой или в течение второй недели после рождения, обычно связана с прикормом коровьим молоком, содержащим много фосфатов. Это ведет к гиперфосфатемии и, следовательно, гипокальциемии.

Дифференциальная диагностика наиболее частых форм гипокальциемии представлена в табл. 74.

Если тетания протекает с потерей сознания, приходится дифференцировать ее с эпилептическим припадком, отличительными чертами которого являются следующие:

- приступу судорог предшествует вскрикивание;
- потеря сознания происходит одновременно с развитием судорог.

Табл. 74. Дифференциальная диагностика некоторых форм гипокальциемии

Патологическое состояние	Содержание фосфатов в крови	Уровень щелочной фосфатазы в крови	Уровень паратгормона в крови	Суточная экскреция кальция с мочой
Гипопаратиреоз	Высокое	Нормальный	Низкий	Низкая
Псевдогипопаратиреоз	Высокое	Нормальный	Высокий	Низкая
Дефицит витамина D (нарушение всасывания в кишечнике или недостаток в пище)	Низкое	Нормальный или повышенный	Высокий	Низкая
Хроническая почечная недостаточность	Нормальное или высокое	Нормальный или высокий	Высокий	Низкая
Дефицит магния	Нормальное	Нормальный	Низкий	Низкая
Синдром малабсорбции с нарушением всасывания кальция в кишечнике	Низкое	Нормальный	Высокий	Низкая

рог;

- во время приступа судорог пульс **учащается**, АД повышается, появляется **мидриаз**;
- часто во время припадка прикусывается язык, отделяется кровавая пена изо рта;
- после припадка больной засыпает;
- припадок не сопровождается **гипокальциемией**.

При постановке диагноза **гипопаратиреоза** следует помнить о других причинах судорог.

Классификация тетании по Klotz

1.1. Симптоматические (около 20% всех случаев):

- **гипокальциемические тетании**: при недостаточной мобилизации кальция (**гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз**); при неполном всасывании (синдром **мальабсорбции**, поносы); потери кальция (рахит, гиповитаминоз D, **остеомалация**, лактация); повышенная потребность в кальции (возрастает при беременности); **ХПН** (недостаточный синтез **кальцитриола, гиперфосфатемия**);
- при **алкалозе** (тетании **гипервентиляционные, гастрогенные** — при рвоте; **гипокалиемические** — при **гиперальдостеронизме**);
- при **органических поражениях ЦНС** (сосудистые поражения, опухоли, энцефалопатии, менингиты).

1.2. Спазмфилия (около 80% всех случаев).

Кроме того, следует помнить о судорогах вследствие **гипомагниемии**, гипогликемии, столбняка, бешенства, отравлений, интоксикаций.

В отличие от гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза, при большинстве видов тетании (за исключением почечной и кишечной **форм**) нет нарушений **фосфорно-кальциевого** обмена.

Гипопаратиреоз может **быть** компонентом **синдрома множественной полиэндокринной недостаточности аутоиммунного генеза в сочетании с кандидозом** — так называемого синдрома MEDAC (Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune **Candidiasis**) — генетического **аутосомно-рецессивного** синдрома с недостаточностью **паращитовидных желез**, коры надпочечников и грибковым поражением кожи и слизистых, с частым (в **50%** случаев) развитием **кератоконъюнктивита**.

Псевдогипопаратиреоз Олбрайта — наследственный синдром с **клинико-лабораторными** признаками недостаточности **паращитовидных желез** (тетания, **гипокальциемия**, гиперфосфатемия), повышенным содержанием в крови **паратормона, низкорослостью**,

особенностями развития скелета (**остеодистрофия**, укорочение трубчатых костей, указательный палец длиннее среднего, дефекты **зубо-челюстной** системы).

Нередко наблюдаются очаги обызвествления мягких тканей, а также нарушения психики, умственная отсталость. Характерно преждевременное половое развитие.

Развитие **псевдогипопаратиреоза** **Олбрайта** связано с **рефрактерностью** тканей (почек и костей) к действию **паратгормона**. При этом повышена секреция его **паращитовидными железами**, наблюдается их гиперплазия.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз — эндокринное заболевание, связанное с гиперпродукцией паратгормона гиперплазированными или **опухолево** измененными околощитовидными железами.

Женщины болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины. Наиболее часто поражаемый возраст — 20-50 лет.

Этиология

В зависимости от этиологии различают первичный, вторичный и третичный **гиперпаратиреоз**, а также **псевдогиперпаратиреоз**.

I. **Первичный гиперпаратиреоз** в подавляющем большинстве случаев обусловлен **аденомой** паращитовидных желез (у 80-85% всех больных с **гиперпаратиреозом**, причем чаще наблюдается одна аденома, реже **две-три**).

Приблизительно у 10% больных гиперпаратиреоз вызывается **гиперплазией** и еще реже — **карциномой** паращитовидных желез. К первичному **гиперпаратиреозу** относятся также формы, возникающие при множественной эндокринной **неоплазии**:

- множественная эндокринная **неоплазия** I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера), включающая опухоли или гиперплазию всех паращитовидных желез; опухоли из островков **Лангерганса**: **инсулиному**, **глюкагоному**, **гастроному**; опухоли гипофиза;
- множественная эндокринная неоплазия На типа (синдром **Сиппла**), включающая рак щитовидной железы, **феохромоцитому**, гиперпаратиреоз;
- множественная эндокринная неоплазия IIb типа, включающая рак щитовидной железы, **феохромоцитому**, **нейромы** слизистых оболочек, патологию мышц и скелета, **нейропатию** и гиперпаратиреоз;
- множественная эндокринная неоплазия III типа, включающая гиперпаратиреоз, **феохромоцитому**, **карциноид 12-перстной кишки**.

- II. **Вторичный гиперпаратиреоз** — вторичная гиперфункция и гиперплазия паращитовидных желез при длительной **гипокальциемии** и **гиперфосфатемии**.

При вторичном **гиперпаратиреозе** имеется реактивное повышение секреции **паратгормона** как компенсаторный механизм в условиях **гипокальциемии** и гиперфосфатемии. Как правило, это наблюдается при хронической почечной недостаточности и синдроме **мальабсорбции**.

- III. **Третичный гиперпаратиреоз** — развитие аденомы паращитовидных желез и гиперпродукция паратгормона в условиях длительного существования вторичного **гиперпаратиреоза**.

- IV. **Псевдогиперпаратиреоз** — продукция паратгормона опухолями **внепаратиреоидного** происхождения.

Патогенез

Патогенез гиперпаратиреоза заключается в избыточной секреции паратгормона, нарушении **Са/Р-гомеостаза**, что и обуславливает все клинические проявления заболевания.

Под влиянием паратгормона усиливается резорбция кости за счет гиперфункции остеокластов. Резорбция костной ткани резко отстает от ее синтеза, развиваются генерализованный **остеопороз**, вымывание кальция из костей, **гиперкальциемия**. Влияние паратгормона на почки проявляется **фосфатурией** в связи со снижением **реабсорбции** фосфатов в проксимальных канальцах. Гиперкальциемия и **гиперкальциурия** способствуют образованию камней в почках и отложению солей кальция в почечной **паренхиме**. **Паратгормон** активирует образование в почках активной формы витамина **D₃**, который стимулирует всасывание кальция в кишечнике. Стимулирующее влияние паратгормона на желудочную и панкреатическую секрецию, а также гиперкальциемия и **кальцификация** сосудов способствуют развитию язв желудка и **12-перстной** кишки, панкреатита.

Классификация

Клинико-патогенетическая классификация гиперпаратиреоза (Н. А. Зарубина, 1996):

1. Гиперпаратиреоз первичный.

1.1. По патогенезу:

- гиперфункционирующая аденома (аденомы);
- гиперплазия паращитовидных желез;
- гиперфункционирующая карцинома паращитовидных желез;
- множественная эндокринная **неоплазия** I типа с **гиперпаратиреозом** (синдром Вермера);

- множественная эндокринная **неоплазия** II типа с **гиперпаратиреозом** (синдром **Сиппла**).
- 1.2. По клиническим особенностям:
 - 1.2.1. костная форма:
 - **остеопоротическая**;
 - **фиброзно-кистозный** остеит;
 - **педжетоидная**.
 - 1.2.2. **висцеропатическая** форма:
 - с преимущественным поражением почек;
 - с преимущественным поражением **желудочнокишечного** тракта;
 - с преимущественным поражением нервно-психической сферы;
 - 1.2.3. смешанная форма.
 - 1.3. По течению:
 - острый;
 - хронический.
2. **Гиперпаратиреоз** вторичный (вторичная гиперфункция и гиперплазия паращитовидных желез при длительной **гипокальциемии** и **гиперфосфатемии**).
 - 2.1. Почечная патология:
 - хроническая почечная недостаточность;
 - почечный рахит;
 - **тубулопатия** (типа **Олбрайта-Фанкони**).
 - 2.2. Кишечная патология
 - синдром нарушенного всасывания.
 - 2.3. Костная патология:
 - остеомалация **сенильная**;
 - остеомалация пуэрперальная;
 - остеомалация **идиопатическая**;
 - болезнь **Педжета**.
 - 2.4. **Недостаточность** витамина D:
 - заболевания почек;
 - заболевания печени;
 - наследственные **ферментопатии**.
 - 2.5. **Злокачественные** заболевания:
 - **миеломная** болезнь.

3. **Гиперпаратиреоз** третичный (автономно функционирующая аденома **паращитовидных** желез, развивающаяся на фоне длительно существующего **гиперпаратиреоза**).
4. **Псевдогиперпаратиреоз** (продукция **паратормона** опухолью не **паратиреоидного** происхождения).

Клиническая картина

1. Ранними симптомами болезни являются:

- общая мышечная слабость, выраженная слабость мышц рук и ног; быстрая утомляемость, вялость; больным трудно стоять, сидеть, ходить, подниматься по лестнице, они спотыкаются при ходьбе;
- раскисающаяся «утиная» походка;
- боли в стопах (в связи с развитием плоскостопия вследствие поражения мышц **стопы**);
- выраженные жажда и **полиурия** (избыток кальция блокирует действие антидиуретического гормона на почечные **канальцы**);
- расшатывание и выпадение казалось бы здоровых зубов;
- значительное похудание (возможно даже настоящее истощение).

2. Костная форма гиперпаратиреоза характеризуется тремя главными проявлениями — диффузным **остеопорозом**, образованием кист и патологическими переломами.

Характерны:

- *боли в костях*, особенно в позвоночнике тянущего, ноющего характера, усиливающиеся при физической нагрузке;
- спонтанные частые *патологические переломы* костей, в частности, тел позвонков, плеча, голени, ребер, шейки бедра без травм или при **небольших** физических воздействиях. После переломов формируются *ложные суставы*;
- на рентгенограммах костей определяются:
 - * диффузный **остеопороз** в длинных трубчатых костях, черепа, позвоночнике; иногда он так **выражен**, что кость имеет очень **тонкие**, как бы обведенные карандашом контуры, костномозговой канал расширен;
 - * **субпериостальная** резорбция в костях кисти — основных и средних фалангах; концевые фаланги как бы изъедены молью, фестончатые, кружевные;
 - ◆ **кистозное** перерождение бедренной кости, костей таза, плеча, голени, предплечья, ребер, черепа. Кисты представляют собой полости, заполненные коричневой жидкостью или **мукоидным** веществом, иногда геморрагической массой («бурая **опухоль**»). Кисты можно

пропальпировать в виде «булавовидных вздутий»; кисты в области челюсти называются **эпулидами**;

- **«педжетоидный»** тип костных изменений (у отдельных **больных**), при котором компактный слой костей не истончен, а утолщен и неравномерен; при этом наблюдается «ватный» рисунок костей черепа;
 - деформация различных отделов скелета вследствие неправильного сращения переломов;
 - уменьшение роста за счет **остеопороза** и перелома позвонков, позвонки сплющены («рыбы **позвонки**»);
 - патологическая размягченность, гибкость костей.
3. *Почечная форма* имеет следующие основные проявления:
- жажда;
 - **полиурия**;
 - нарушение **реабсорбции** воды в канальцах почек, низкая плотность мочи;
 - щелочная реакция мочи вследствие нарушения выделения водородных ионов;
 - **нефрокалькулез** (двусторонний **нефролитиаз**, рецидивирующий после оперативного удаления камней, наличие множественных камней);
 - **нефрокальциноз** — множественные отложения кристаллов солей кальция в паренхиме почек. Он нередко протекает скрытно, проявляется болями в пояснице и картиной нарастающей почечной недостаточности. На рентгенограмме области почек видна «сеточка» вследствие отложения кальция (**корзиноподобная** тень почки).
4. *Желудочнокишечная форма*. Характерными признаками этой формы являются:
- тошнота;
 - рвота неоднократная, упорная;
 - запоры, вздутие живота;
 - отсутствие аппетита;
 - нередкое образование язвы **12-перстной** кишки с очень выраженной симптоматикой и не заживающей, несмотря на длительное лечение;
 - иногда клиника острого панкреатита;
 - паренхиматозная желтуха с явлениями гепатита вследствие токсического действия **паратормона** и **кальциемии** (редко);
 - образование слюнных камней.
5. *Психическая и неврологическая сферы*. Наблюдаются следующие характерные изменения:
- быстрая психическая утомляемость;

- сонливость;
- снижение умственных способностей;
- часто депрессия;
- при остром **гиперпаратиреозе** — зрительные, слуховые галлюцинации, возбуждение;
- парезы, параличи.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: анемия, **эозинофилия**, **нейтропения**, увеличение СОЭ.
2. **ОАМ**: **изогипостенурия**, **протеинурия**, **цилиндрурия**, микрогематурия, щелочная реакция мочи.
3. БАК: возможно умеренное повышение билирубина, **аланиновой** и **аспарагиновой аминотрансфераз**, **остеокальцина**, уменьшение содержания **альдостерона**, повышение уровня щелочной **фосфатазы** (свыше 5 ЕД по **Боданскому** при норме 2-4 ЕД).
4. **Гиперкальциемия**, как правило, более 3.05 ммоль/л, содержание в крови ионизированного кальция обычно более 1.3-1.5 ммоль/л при нормальном содержании белка.
5. **Гиперкальциурия** более 200 мг/сут и **гипероксипролинурия**.
6. **Гипофосфатемия** (менее 0.7 ммоль/л) и **гиперфосфатурия** (более 16-25 ммоль/сут).
7. Содержание **паратгормона** в крови повышено (5-8 мг/мл и более).
8. Функциональные тесты, позволяющие оценить степень автономии функционирования **паращитовидных** желез. При гиперплазии **паращитовидных** желез эти тесты повышают содержание паратгормона в крови, при наличии аденомы уровень паратгормона существенно не меняется:
 - проба с **инсулиновой** гипогликемией; инсулин вводят внутривенно в дозе 0.05 ЕД/кг, в течение 15 минут уровень паратгормона в крови повышается до 130% по сравнению с исходным;
 - проба с **кальцитонином** — при введении **кальцитонина** повышается уровень паратгормона и снижается содержание кальция в крови (не до нормы) при гиперплазии паращитовидных желез, при наличии автономной аденомы содержание паратгормона не меняется. При **гиперкальциемии** другой этиологии введение кальцитонина не влияет на содержание паратгормона в крови;
 - проба с **стиазидовыми** диуретиками применяется при невысокой гиперкальциемии. Больной принимает **гипотиазид** в дозе 0.1-0.2 г/сут в течение 6 дней, у больных **гиперпаратиреозом** это приводит к развитию явной гиперкальциемии.
 - проба с **преднизолоном** основана на торможении всасывания кальция в **кишечнике**. Больной принимает **преднизолон** в дозе 30 мг/сут в течение 10 дней. При гиперпаратиреозе **гиперкаль-**

- циемия сохраняется, при **гиперкальциемии** другой этиологии уровень кальция в крови уменьшается.
9. Рентгенография костей, позвоночника — изменения описаны в разделе «Костная форма **гиперпаратиреоза**».
 10. Рентгенография (томография) **загрудинного** пространства с контрастированием пищевода барием (можно обнаружить аденумы паращитовидных желез диаметром 1-2 см, прилегающие к пищеводу).
 11. Радиоизотопное сканирование паращитовидных желез с ⁷⁵Se-селен-метионином выявляет увеличение паращитовидных желез. Так как щитовидная железа захватывает изотоп, следует предварительно блокировать ее **трийодтиронином**.
 12. УЗИ щитовидной железы, компьютерная томография шеи выявляют увеличение паращитовидных желез.
 13. ЭКГ — удлинение интервала Q-T вследствие гиперкальциемии.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. Определение суточной экскреции с мочой кальция, фосфатов, **оксипролина**.
3. БАК: определение содержания кальция, фосфатов, общего белка, белковых фракций, **аминотрансфераз**, билирубина, щелочной **фосфатазы**, мочевины, **креатинина**.
4. Определение содержания в крови **паратормона**.
5. Рентгенография позвоночника, ребер, нижней **челюсти**, черепа.
6. УЗИ щитовидной железы.
7. Рентгенография загрудинного пространства с **контрастированным** пищеводом.
8. Компьютерная или **магнитно-рентгеновская** томография шеи.
9. ФГДС.
10. УЗИ органов брюшной полости и почек.
11. ЭКГ.

Гиперпаратиреоз следует дифференцировать с **почечно-каменной** болезнью, **ХПН**, **миеломной** болезнью, метастазами в кости злокачественных опухолей, **сенильным остеопорозом**, язвенной болезнью желудка и **12-перстной кишки**, фиброзной **дисплазией**, болезнью **Педжета**.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

Гиперкальциемический (гиперпаратиреоидный) криз — тяжелая, угрожающая жизни интоксикация кальцием, развивающаяся после превышения критического уровня гиперкальциемии.

Этиология

Одной из важнейших причин **гиперкальциемического** криза является **гиперпаратиреоз**. Однако это неотложное состояние может развиваться при других тяжелых системных заболеваниях (множественная миелома, лейкомия и др.), метастазах в кости злокачественных опухолей и т.д.

Классификация гиперкальциемии

(Yendt, 1973; Buckle, 1974; Lamme, 1977).

I. Органическая гиперкальциемия.

1. Избыточная секреция паратгормона или паратгормоноподобного вещества:

- первичный гиперпаратиреоз;
- вторичный гиперпаратиреоз;
- третичный гиперпаратиреоз;
- **псевдогиперпаратиреоз** (эктопированный гиперпаратиреоидный синдром);
- множественный эндокринный аденоматоз.

2. Заболевания костной системы или вторичное ее вовлечение в патологический процесс:

- болезнь **Педжета**;
- генерализованный **гиперкальциемический** периостит;
- множественные костные метастазы внеклеточных злокачественных опухолей;
- множественная миелома, лейкомия, лимфогранулематоз с поражением костной системы, **лимфомы**.

II. Функциональная гиперкальциемия.

1. Повышенная чувствительность к витамину D:

- **саркоидоз**;
- **постнатальная** (идиопатическая) гиперкальциемия младенцев.

2. Эндокринопатические гиперкальциемии:

- тиреотоксикоз;
- гипотиреоз;
- **надпочечниковая** недостаточность;
- идиопатическая **гиперкальциурия** (при этом концентрация кальция в крови обычно сохраняется на верхней границе нормы).

3. Гиперкальциемия вследствие длительной иммобилизации.

4. Мраморная болезнь или **остеопетроз** (синдром **Альберс-Шенберга**).

5. Гиперкальциемия при ацидозе.

III. Гиперкальциемии, обусловленные экзогенными факторами:

- передозировка кальция или препаратов витамина D;
- синдром **Барнетта (щелочно-молочный синдром)**;
- синдром избыточного питания (кормления) у детей;
- гемодиализ с использованием кальциевых ионообменных смол;
- лечение **тиазидовыми** диуретиками;
- применение препаратов лития.

Среди перечисленных причин **гиперкальциемии** более 90% случаев приходится на первичный **гиперпаратиреоз** и злокачественные новообразования.

Первичный гиперпаратиреоз — основная причина гиперкальциемии.

Злокачественные новообразования — вторая важнейшая причина гиперкальциемии. В ее развитии имеют значение два основных механизма. Согласно Clatter (1992), первый механизм — локальная **остеолитическая гиперкальциемия**, при которой продукты жизнедеятельности опухолевых клеток — **цитокины** — стимулируют локальную резорбцию кости остеокластами. Эта форма **паранеопластической** гиперкальциемии бывает только при обширном поражении **костей** опухолью, чаще всего при миеломной болезни, метастазах рака молочной железы, **лимфоме**.

При втором механизме — гуморальной паранеопластической гиперкальциемии — опухолевые метаболиты оказывают общее действие за счет продукции пептида, близкого по структуре к **паратормону**, который действует через рецепторы самого **паратормона**. Гуморальная **паранеопластическая** гиперкальциемия чаще всего возникает при раке легких, пищевода, почек, мочевого пузыря, яичников, причем, как правило, это далеко зашедший процесс.

Другие причины гиперкальциемии встречаются редко.

Провоцирующими факторами в развитии **гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического)** криза являются инфекции, переломы, операции, беременность, многократная и грубая пальпация шеи (области щитовидной железы).

Патогенез

Основной патогенетический фактор гиперкальциемического криза — резкое повышение уровня кальция в крови и развитие интоксикации кальцием. Угрожающим жизни больного критическим уровнем содержания кальция в крови является **3.5–5 ммоль/л (14–20 мг%)**.

Вторым важнейшим патогенетическим фактором является длительно существовавшая предшествующая хроническая гиперкальциемия, вызывающая **кальциноз** миокарда, сосудистых стенок,

легких, почек, **желудочнокишечного** тракта, центральной нервной системы.

Отложение кальция в стенку сосудов вызывает резкое ухудшение кровоснабжения органов. **Кальциноз** вызывает деструктивные изменения в головном мозге, желудке, кишечнике.

Кроме того, при **гиперкальциемическом** кризе возможны выраженные явления **ДВС-синдрома**. **Гиперкоагуляционная** фаза этого синдрома обусловлена выраженными изменениями сосудов, **гиперкальциемией** и начинается на ранней стадии криза и быстро приобретает распространенный характер. **Гипокоагуляционная** фаза ДВС-синдрома проявляется тяжелыми **желудочнокишечными** кровотечениями.

Частота летальных исходов при гиперкальциемическом кризе достигает **65%**. Причинами смерти являются тяжелые функциональные и морфологические изменения жизненно важных органов (головного мозга, почек, печени, миокарда, легких).

Диагностические критерии

1. Анамнестические критерии:

- кризу обычно предшествует длительное течение **гиперпаратиреоза** с нарастающей мышечной слабостью, жаждой, симптомами поражения костей, почек, системы **органов** пищеварения (тяжело протекающая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатит);
- характерные провоцирующие криз факторы: **ощелачивающая** молочная диета, прием **антацидных** препаратов, длительная иммобилизация, передозировка витамина D, грубая пальпация щитовидной железы.

2. Клинические критерии:

- выявление симптомов хронической **гиперкальциемии** при осмотре: обнаружение **кальцификатов** в области **век, ободкового** кератита (отложение солей кальция по периферии роговицы), **эпулидов** в области верхней челюсти, рахитической деформации скелета;
- **пальпаторное** выявление **паратиреоаденомы**;
- типичные симптомы **гиперкальциемического** криза:
 - острые боли в **эпигастрии**, тошнота, неукротимая рвота, **полиурия** (сменяющаяся **олигоанурией**), резкая мышечная слабость, боли в костях;
 - выраженное обезвоживание (сухость **кожи**, языка, губ, снижение **тургора** кожи, заострившиеся черты лица);
 - высокая лихорадка;
 - психоневрологические нарушения (спутанность сознания, ступор или острый галлюцинаторный психоз, снижение сухожильных рефлексов);

- * выраженные нарушения со стороны органов пищеварения (**желудочнокишечное** кровотечение, перфорация язв желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит);
- * тяжелая острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность (выраженная одышка, цианоз, холодный пот, нитевидный пульс, артериальная **гипотензия** вплоть до коллапса, глухость тонов, аритмия сердца, часто ритм галопа);
- ◆ острая почечная недостаточность (анурия, нарастающая интоксикация, усугубление **диспептических** явлений).

3. Лабораторные и инструментальные критерии:

- высокий уровень содержания кальция в крови;
- резко положительная проба **Сулковича** (проба на **кальциурию**) — описана в гл. «**Гипопаратиреоз**»;
- снижение содержания в крови магния, калия, фосфора, однако при развитии острой почечной недостаточности возможны **гиперкалиемия** и **гиперфосфатемия**;
- высокий уровень **креатинина**, мочевины, остаточного азота в крови при развитии почечной недостаточности;
- высокое содержание в крови **паратормона**, **оксипролина** (выполнение этих анализов требует длительного времени);
- резкое повышение содержания в крови щелочной **фосфатазы**;
- на ЭКГ — укорочение интервала QT, расширение комплекса QRS, уплощение или инверсия зубца T;
- экстренное рентгенографическое исследование — генерализованный **остеопороз**, очаги костной деструкции (круглые или овальные диаметром 1-3 см) в **метафизах** и **диафизах** трубчатых костей, **периостальная** резорбция концевых фаланг пальцев кистей, дистрофия костей черепа («ватная» структура), деформация костей;
- экстренное УЗИ щитовидной железы (нередко выявляется **паратиреоаденома**);
- компьютерная томография (обнаруживается **паратиреоаденома**).

Болезни гипоталамо- гипофизарной области

Основные сведения о гормонах гипоталамо- гипофизарной зоны

Гипоталамус является частью промежуточного мозга, расположенного книзу от **таламуса** под **гипоталамической** бороздой, и представляет собой скопление нервных клеток с многочисленными эфферентными связями. Гипоталамус является высшим центром, регулирующим функции вегетативной нервной системы, поддерживает оптимальный уровень всех видов обмена веществ, энергии, регулирует температуру тела, деятельность внутренних органов, эндокринной системы. Гипоталамус контролирует функции гипофиза, щитовидной железы, половых желез, надпочечников, поджелудочной железы.

Регуляция функции передней доли гипофиза (**аденогипофиза**) осуществляется путем выделения **гипоталамических нейрогормонов**, поступающих в гипофиз через портальную систему сосудов. В основе регуляции лежит принцип обратной связи. Секретция **тропных** гормонов аденогипофиза контролируется **гипоталамическими** гормонами, а также уровнем в крови гормонов периферических эндокринных желез.

В гипоталамусе обнаружены семь стимулирующих (**либерины**) и три **ингибирующих (статины) нейрогормона**, регулирующих секрецию **тропных** гормонов гипофиза.

К гормонам, стимулирующим выделение **тропных** гормонов гипофиза, относятся:

- **АКТГ-релизинг-гормон (кортиколиберин);**
- **тиреотропин-релизинг-гормон (тиреолиберин);**
- **релизинг-гормон лютеинизирующего гормона (люлиберин);**
- **релизинг-гормон фолликулостимулирующего гормона (фоллиберин);**
- **соматотропин-релизинг-гормон (соматолиберин);**
- **пролактин-релизинг-гормон (пролактолиберин);**
- **релизинг-гормон меланоцитстимулирующего гормона (меланолиберин).**

К гормонам, **ингибирующим** выделение тропных гормонов гипофиза, относятся:

- **пролактинингибирующий гормон (пролактостатин);**
- **ингибирующий гормон меланоцитстимулирующего гормона (меланостатин);**

- **соматотропинингибирующий гормон (соматостатин).**

К **гипоталамическим** гормонам относятся также **вазопрессин** (антидиуретический гормон) и окситоцин, которые продуцируются клетками крупноклеточных ядер гипоталамуса и поступают в заднюю долю гипофиза. Вазопрессин (АДГ) стимулирует **реабсорбцию** воды в **дистальных** почечных канальцах, уменьшает диурез, повышает АД. Окситоцин стимулирует мускулатуру матки и повышает секрецию молочных желез.

Гипофиз расположен в **гипофизарной** ямке турецкого седла клиновидной кости и через ножку связан с мозгом. Гипофиз подразделяется на доли: переднюю (**аденогипофиз**) и заднюю (**нейрогипофиз**), выделяется также промежуточная доля.

Аденогипофиз вырабатывает пептидные **тропные** гормоны, непосредственно **регулирующие** функцию периферических эндокринных желез:

- **адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)**, стимулирующий пучковую зону коры надпочечников (продуцирует **глюкокортикоиды**) и сетчатую (**продуцирует** половые гормоны) зоны коры надпочечников;
- **тиреотропный гормон (ТТГ, тиреотропин)**, стимулирующий щитовидную железу;
- **соматотропный гормон (СТГ, соматотропин)**, стимулирующий синтез **соматомединов** в печени и через них — синтез **эпифизарного** хряща и рост тела в длину, а также рост соединительной ткани, мышц, внутренних органов;
- **фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, фоллитропин)**, стимулирующий **сперматогенный** эпителий и образование сперматозоидов у мужчин; у женщин участвует в развитии фолликула и стимулирует образование эстрогенов;
- **лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютропин)**, стимулирующий **интерстициальные** клетки **Лейдига** и синтез тестостерона у мужчин, у женщин участвует в развитии фолликула, стимулирует функцию желтого тела и образование прогестерона;
- **пролактин** (биологические эффекты описаны в гл. «Гиперпролактинемический синдром»);
- **р- и γ-липотропные гормоны (ЛПГ, липотропины)** — обладают **липолитическим** действием, **β-липотропин** оказывает также **меланоцитстимулирующее, кортикотропинстимулирующее, гипокальциемическое** и **инсулиноподобное** действие.

В промежуточной доле вырабатывается **меланоцитстимулирующий (меланоформный)** гормон, стимулирующий биосинтез кожного пигмента меланина. В задней доле гипофиза содержатся вазопрессин (АДГ) и окситоцин.

АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия — заболевание, характеризующееся повышением продукции **соматотропного** гормона и диспропорциональным ростом **скелета**, мягких тканей и внутренних органов. Причиной болезни обычно является **эозинофильная** аденома гипофиза.

Соматотропный гормон (соматотропин) вырабатывается ацидофильными клетками **аденогипофиза**. Соматотропин является полипептидом, состоит из 191 аминокислотного остатка, молекулярная масса — около 22 000 Д.

Соматотропину присущи следующие биологические эффекты:

- усиливает синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени, других внутренних органах (**анаболический эффект**);
- стимулирует синтез **эпифизарного** хряща и обуславливает рост костей в длину;
- оказывает двухфазное влияние на жировой обмен: в течение 30–40 минут стимулирует **липогенез**, однако в дальнейшем начинает преобладать **липолитический** эффект, повышается уровень свободных жирных кислот в крови;
- оказывает кратковременное (в течение 30–40 минут) инсулиноподобное действие на углеводный обмен — повышается утилизация глюкозы жировыми клетками, уровень глюкозы в крови снижается. При хроническом избытке соматотропина использование глюкозы жировыми клетками и мышцами снижается, стимулируется **глюконеогенез** в печени, что приводит к гипергликемии;
- стимулирует α -клетки островков **Лангерганса** и увеличивает секрецию **глюкагона**.

Соматотропин взаимодействует в тканях с соответствующими **рецепторами**, расположенными на мембране клеток-мишеней. Тканевое анаболическое действие соматотропина, его ростовой эффект реализуются через **соматомедины (инсулиноподобные факторы роста)**, которые синтезируются в печени и, возможно, в почках. Соматотропин стимулирует образование и высвобождение **соматомединов**, которые далее обеспечивают анаболический и ростовой эффекты.

Регуляция секреции соматотропина **аденогипофизом** осуществляется **гипоталамусом**, в котором синтезируются гормоны **соматoliberин** (стимулирует продукцию соматотропина) и **соматостатин** (ингибирует продукцию соматотропина) (рис. 17).

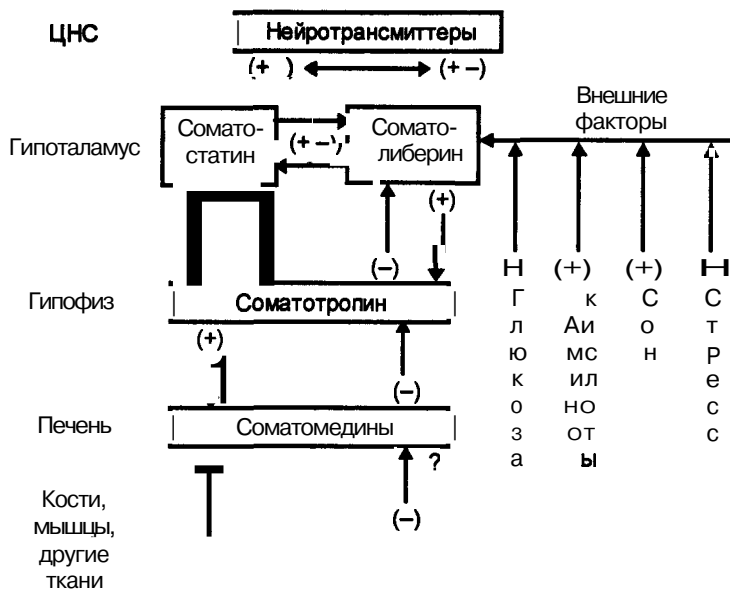


Рис. 17. Регуляция секреции **соматотропина**; + стимуляция;
- торможение секреции (Лисс В. Л. *У соавт.*, 1996).

Патогенез

Существуют 4 основных **патогенетических** механизма хронической избыточной продукции соматотропина, что приводит к развитию клиники акромегалии (Н. Н. Молитвословова, 1995):

1. Первичная избыточная секреция соматотропина **эозинофильной** аденомой (95% всех случаев акромегалии).
2. Избыточная секреция соматотропина опухолями **внегипофизарной** локализации (поджелудочная железа, легкие, яичники, средостение).
3. Гиперсекреция **соматолиберина** **эктопированными** опухолями (**карциноид**, аденома поджелудочной железы, **бронхогенный** рак).
4. Гиперсекреция соматолиберина различными опухолями гипоталамуса (**гамартома**, **ганглионевринома**).

Клиническая картина

1. **Головная** боль, ухудшение **памяти**, боли в мышцах, половая **слабость** (у мужчин), расстройства менструального **цикла** (у женщин), снижение зрения.
2. Изменение внешнего вида больных: увеличение надбровных дуг, скуловых костей, ушных раковин, носа, губ, языка, кистей и стоп (преимущественно, в ширину; в результате больным приходится менять размеры перчаток, обуви, колец), пяточных костей; нижняя челюсть выступает вперед, увеличиваются промежутки между зубами; кожа утолщена, с грубыми складками на лице, иногда гиперпигментирована; грудная клетка увеличена в объеме, межреберные промежутки расширены.
3. Гипертрофия сердца, преимущественно левого желудочка, и других внутренних органов без существенных расстройств их функции, артериальная **гипертензия**.
4. Нервно-мышечные нарушения: **полинейропатии** (**акропарестезии**, боли в руках и ногах, снижение чувствительности и рефлексов), **миопатии** (боли и слабость в мышцах), изменения со стороны центральной нервной системы (головная боль, тошнота, рвота, **эпилептоидные** приступы).
5. У половины **больных** имеется диффузный или узловый зоб в связи с увеличением продукции **тиреотропина** наряду с **соматотропином**.
6. Возможно развитие сахарного диабета, так как **соматотропин** обладает **контринсулярным** эффектом.
7. При выраженном росте опухоли и (давлении *chiasma opticum* — снижение остроты и ограничение полей зрения.

Данные лабораторных исследований

1. ОАК: при прогрессирующей форме заболевания возможны анемия, лейкопения, **эозинофилия**.
2. О АМ без существенных изменений, возможна **глюкозурия** при развитии сахарного диабета.
3. БАК: возможны повышение содержания в крови общего белка, **неэстерифицированных** жирных кислот, гипергликемия или нарушение толерантности к глюкозе, **гиперфосфатемия**, **гипокальциемия** (наряду с повышенной экскрецией кальция с мочой).
4. Определение содержания в крови **соматотропина** необходимо производить в течение 3 дней и оценивать среднюю величину. У здоровых лиц в возрасте от 30 до 50 лет содержание соматотропина в крови не превышает 10 нг/мл. При акромегалии уровень соматотропина резко повышен.

При сомнительных результатах определения соматотропина необходимо исследовать суточный ритм его секреции и провести функциональные тесты.

При определении суточного ритма секреции соматотропина взятие крови производят каждые 60 мин в течение 24 ч с помощью внутривенного катетера. В норме в 75% проб уровень соматотропина находится на нижней границе нормы; в 25% проб (полночь, ранние утренние часы) содержание повышается. Среднесуточный уровень соматотропина в норме составляет 4,9 **нг/мл**. При акромегалии содержание соматотропина резко повышено в течение всех 24 ч.

Функциональные тесты на подавление секреции соматотропина

1. *Пероральный глюкозотолерантный тест.* У больного берут кровь натощак и каждые 30 мин в течение 3 ч после приема внутрь 75 г глюкозы. Определяют содержание в крови соматотропина и глюкозы. В норме гипергликемия значительно снижает уровень соматотропина. В активной фазе акромегалии уровень соматотропина в течение 2,5-3 ч не снижается до величины ниже 2 **нг/мл**; возможно отсутствие снижения уровня соматотропина или даже парадоксальное его повышение.
2. *Тест с парлоделом.* В 8 ч утра натощак дважды берут кровь из вены (за 30 минут и непосредственно перед приемом парлодела). Затем дают внутрь одну таблетку (2,5 мг) парлодела и повторно берут кровь из вены через 2 и 4 ч. Во всех образцах крови определяют содержание соматотропина. В норме **парлодел** повышает содержание соматотропина. При акромегалии тест считается положительным, если через 4 ч уровень соматотропина снижается на 50% и более от исходного. Такой результат теста позволяет в дальнейшем рекомендовать лечение данного больного акромегалией парлоделом.

Функциональные тесты со стимуляцией секреции соматотропина

1. *Проба с инсулином.* Инсулин вводят внутривенно в дозе 0,15-0,2 **ЕД/кг**. Кровь берут из вены за 30 минут и непосредственно перед введением инсулина, а также через 15, 30, 60, 90, 120 минут после введения. В крови определяют содержание соматотропина и глюкозы. Проба признается достоверной, если гликемия падает ниже 2 **ммоль/л**. В норме гипогликемия вызывает увеличение содержания соматотропина с максимумом на 30-60 минутах. При акромегалии наблюдаются парадоксальная (снижение уровня соматотропина), **ареактивная** (уровень соматотропина остается без изменений) или **гипореактивная** реакция (уровень соматотропина увеличивается незначительно).

2. *Проба с тиреолиберином.* Утром натощак в положении лежа вводят внутривенно **500 мкг тиреолиберина**. Взятие крови для определения содержания **соматотропина** производят за 30 минут до введения тиреолиберина, непосредственно перед введением и через **15, 30, 60, 120 минут** после него. При акромегалии уровень соматотропина в течение этого времени повышается на 50-100% и более. Это обусловлено способностью опухолевых клеток реагировать повышением секреции соматотропина в ответ на воздействие неспецифического **стимулятора** (в данном случае — тиреолиберина). В норме после введения тиреолиберина уровень соматотропина в крови не повышается.
3. *Проба с соматолиберином.* Вводят **100 мкг соматолиберина** внутривенно. Кровь для определения соматотропина берут в те же сроки, что при пробе с тиреолиберином. При акромегалии содержание соматотропина резко возрастает.

Данные инструментальных исследований

1. *Рентгенография черепа и области турецкого седла.* Отмечается увеличение размеров турецкого седла, расширение входа и углубление **дна**, деструкция задней стенки, **двухконтурность** седла (обусловлена асимметричным ростом опухоли). Косвенными признаками аденомы гипофиза являются: локальный или тотальный **остеопороз** спинки или стенок турецкого седла, локальное истончение стенки седла, передних и задних клиновидных отростков, неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла. Характерны также утолщение и остеопороз костей черепа, **гиперостоз** внутренней пластинки лобной кости.
2. *Компьютерная и магнитно-резонансная томография* области турецкого седла применяются при отсутствии четких рентгеновских признаков аденомы гипофиза. Эти методы имеют значительно большие диагностические возможности и хорошо выявляют микро- и макроаденому гипофиза.
3. *Офтальмологическое исследование:* снижение остроты зрения, ограничение полей зрения, застойные явления в области сосков зрительных нервов.

Классификация

Различают 4 стадии заболевания (В. С. Пронин, 1996):

1. **Преакромегалия** — характеризуется наиболее ранними **признаками**, трудно диагностируемыми. Необходимо неоднократно исследовать уровень соматотропина в крови и производить компьютерную томографию головного мозга.
2. Гипертрофическая стадия — характеризуется типичными для акромегалии гипертрофией и гиперплазией тканей и органов.

3. Опухолевая стадия — в клинике заболевания доминируют признаки влияния опухоли на окружающие ткани (повышение внутричерепного давления, глазные и неврологические нарушения).
4. **Кахектическая** стадия — исход заболевания.

По степени активности различают активную и неактивную (стабильную) стадии болезни.

Признаками активной стадии являются:

- усиление головной боли;
- ухудшение остроты зрения; уменьшение полей зрения;
- прогрессирующее увеличение конечностей;
- нарушения углеводного обмена;
- повышение содержания в крови **соматотропина, НЭЖК**, неорганического фосфата, снижение уровня соматостатина, увеличение экскреции кальция с мочой;
- прогрессирующее увеличение размеров турецкого седла на рентгенограммах черепа или компьютерных томограммах.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. Экскреция с мочой кальция, фосфатов.
3. БАК: определение содержания общего белка, белковых фракций, холестерина, **триглицеридов, липопротеинов**, кальция, фосфора, глюкозы.
4. Определение содержания в крови соматотропина и суточного ритма его **секреции**, пробы со стимуляцией и подавлением секреции соматотропина, определение уровня Тз, Т4, **тиреотропина, кортикотропина, пролактина, кортизола, эстрадиола, тестостерона, гонадотропинов**.
5. УЗИ щитовидной **железы**, яичников, матки.
6. Рентгенография черепа и области турецкого седла, компьютерная и магнитно-резонансная томография черепа.
7. **Нейроофтальмологическое** исследование: исследование остроты и полей зрения, офтальмоскопия.
8. Сравнительное изучение фотографий больного за последние 3-5 лет.
9. Исследование легких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта для **исключения внегипофизарных** опухолей, продуцирующих **соматотропин**.

Пример формулировки клинического диагноза

1. Акромегалия (аденома гипофиза), гипертрофическая стадия, активная фаза, **миокардиодистрофия**, НН, аменорея.

2. Акромегалия (аденома гипофиза), гипертрофическая стадия, неактивная фаза.

ГИГАНТИЗМ

Гигантизм — заболевание, обусловленное повышенной продукцией **соматотропина** и характеризующееся чрезмерным, но пропорциональным ростом конечностей и туловища. У гигантов рост мужчин превышает 200 см, у **женщин** — 190 см. Чаще наблюдается у лиц мужского пола в **препубертатном** периоде. Абсолютные показатели роста ребенка и скорость роста превышают 2 стандартных отклонения для данного хронологического возраста и пола (выше 97 **перцентили**).

Этиология

В основе заболевания лежит гиперпродукция соматотропина, которая может развиваться вследствие:

- опухолей **аденогипофиза (соматотропинома)**, смешанные опухоли);
- **нейроинфекции**;
- интоксикации;
- черепно-мозговых травм.

Одной из причин гигантизма может быть снижение чувствительности рецепторов **эпифизарных** хрящей к половым гормонам, в результате чего зоны роста костей долго остаются открытыми и после завершения пубертата.

Клиническая картина

1. Характерные жалобы: высокий рост и быстрые его темпы, слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности и успеваемости в школе, головные боли, головокружения, иногда — ухудшение зрения.
2. Объективное исследование:
 - **высокорослость**;
 - пропорциональное телосложение;
 - достаточная мышечная сила;
 - половое развитие нормальное, однако нередко отмечается его задержка;
 - выраженных изменений со стороны других эндокринных желез и внутренних органов не отмечается.

Данные лабораторных исследований

Без существенных изменений. В крови увеличено содержание соматотропина.

Данные инструментальных исследований

Рентгенография, компьютерная томография мозга патологии не выявляют. При наличии растущей аденомы гипофиза — увеличение размеров турецкого седла и косвенные признаки **аденомы, изложенные** в главе «Акромегалия». На **рентгенограммах** костей кисти определяется отставание костного возраста от паспортного. **Нейроофтальмологическое** исследование патологии не выявляет. При растущей аденоме отмечается ограничение полей зрения.

При продолжающейся гиперпродукции **соматотропина** после созревания скелета формируется акромегалия.

Программа обследования

Такая же, как при акромегалии.

Дифференциальный диагноз

Гигантизм следует дифференцировать с семейной высокорослостью, синдромом **Сотоса**, синдромом Марфана.

1. **Конституциональная высокорослость** диагностируется на основании следующих признаков:
 - наличие **высокорослости** у родителей и ближайших родственников;
 - ребенок опережает сверстников по темпам роста во все возрастные периоды, в то время как при **гипофизарном** гигантизме ускорение темпа роста наблюдается в **препубертатном** и пубертатном периодах;
 - возможна тенденция к задержке полового развития, однако половое развитие обычно нормализуется постепенно с возрастом;
 - может наблюдаться некоторое отставание процессов **дифференцировки** костей от паспортного возраста, но с **прогрессированием** полового созревания зоны роста закрываются;
 - содержание гормона роста в крови нормальное с высокими ночными пиками;
 - рентгеновские методы исследования и компьютерная томография головного мозга аденомы гипофиза не выявляют.
2. **Церебральный гигантизм (синдром Сотоса)** — заболевание неизвестной этиологии с **аутосомно-доминантным** типом наследования. Основные симптомы заболевания:
 - высокая скорость роста с рождения до 10 лет; дети рождаются уже с большой массой и длиной тела;
 - нарушение координации;
 - умственная отсталость (умеренная степень олигофрении);
 - размер черепа увеличен, характерен высокий **выпуклый** лоб, высокое «готическое» небо, прогнатизм;

- костный возраст опережает хронологический;
 - телосложение **пропорциональное**;
 - содержание **соматотропина** в крови нормальное.
3. **Синдром Марфана (арахнодактилия).** Характерны:
- **высокорослость**;
 - длинные тонкие («паучьи») пальцы с утолщениями в области **межфаланговых** суставов;
 - патологическая подвижность, гипермобильность суставов;
 - долихоцефалия;
 - **килевидная** или воронкообразная деформация грудной клетки;
 - значительный дефицит массы тела;
 - очень слабое развитие мускулатуры;
 - часто наблюдаются врожденные пороки сердца, расширение и расслаивающая аневризма восходящей части аорты, паховые и **диафрагмальные** грыжи;
 - подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, голубые склеры, высокая степень миопии, **гетерохромия** радужки;
 - содержание соматотропина в крови нормальное.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет — заболевание, обусловленное абсолютной (выпадение секреции антидиуретического гормона гипоталамусом) или относительной недостаточностью АДГ (**нечувствительность** к нему эпителия почечных канальцев).

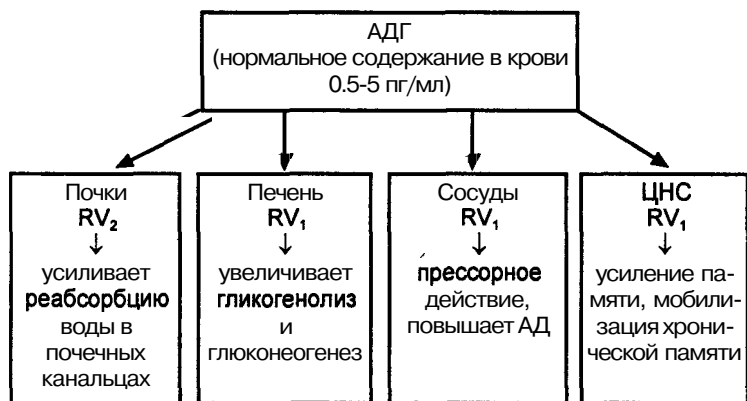
Антидиуретический гормон (АДГ, **вазопрессин**) вырабатывается клетками **супраоптического** и **паравентрикулярного** ядер гипоталамуса и транспортируется по аксонам **нейрогипофизарного** тракта в заднюю долю гипофиза, откуда поступает в кровь. Точкой приложения действия АДГ являются **дистальные** отделы канальцев почек, где под его влиянием повышается проницаемость клеточных мембран для воды, что приводит к увеличению **реабсорбции** воды и уменьшению диуреза. Внутриклеточным медиатором АДГ является **цАМФ**.

АДГ является основным веществом, регулирующим **осмолярность** (осмотическое давление) жидкостей организма, он оказывает также сосудосуживающее действие. В головном мозге имеются специфические **осморецепторы**, реагирующие на колебания осмотического давления крови либо повышением, либо снижением секреции АДГ.

На секрецию АДГ оказывают регулирующее влияние многочисленные факторы (табл. 75). На рис. 18 представлены физиологические эффекты АДГ. **Инактивируется** АДГ в печени и почках.

Табл. 75. Факторы, регулирующие секрецию антидиуретического гормона

Факторы, повышающие секрецию АДГ	Факторы, снижающие секрецию АДГ
Повышение осмолярности крови и других жидкостей организма	Снижение осмолярности крови и других жидкостей организма
Изменение ионного состава спинно-мозговой жидкости (снижение концентрации K^+ и Ca^{++} и повышение Na^+)	Снижение концентрации Na^+ в спинно-мозговой жидкости
Уменьшение объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости	Увеличение объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости
Снижение артериального давления	Повышение артериального давления
Стимуляция ренин-ангиотензиновой системы	Угнетение активности ренин-ангиотензиновой системы
Повышение температуры тела и гипоталамуса	Снижение температуры тела и гипоталамуса
Лекарственные вещества:	Лекарственные вещества:
• стимуляторы β-адренорецепторов	• блокаторы β-адренорецепторов
• холиномиметики	• холинолитики ; стимуляторы α-адренорецепторов
• фенобарбитал	• глюкокортикоиды
• карбамазепин (тегротол)	• этиловый спирт
• хлорпропамид	• морфин
• клофибрат	• резерпин
• цитостатики :	• хлорпромазин
- винкристин ,	• дифенилгидантоин (дифенин)
- циклофосфамид	

Примечание: RV_1 ; RV_2 — рецепторы к АДГ.Рис. 18. Физиологические эффекты **вазопрессина** (АДГ).

Этиология

При несахарном диабете может быть абсолютная или относительная недостаточность АДГ.

При абсолютной недостаточности АДГ снижена или отсутствует секреция этого гормона в гипоталамусе. При относительной недостаточности АДГ его секреция в ядрах гипоталамуса не снижена, но отмечается нечувствительность к нему **дистальных** почечных канальцев или повышенное его разрушение в печени.

Этиологическая классификация несахарного диабета

1.1. **Абсолютная недостаточность АДГ (гипоталамо-гипофизарная форма несахарного диабета).**

1.1.1. **Идиопатический** несахарный диабет.

1.1.2. **Генетический** семейный несахарный диабет.

1.1.3. **Аутоиммунный** несахарный диабет (аутоиммунное поражение ядер гипоталамуса).

1.1.4. **Инфекционно-воспалительное** поражение гипоталамо-гипофизарной зоны (**нейротропные** вирусные инфекции, туберкулез, **скарлатина**, коклюш, **тифозно-паратифозная** инфекция, сифилис и др.).

1.1.5. **Черепно-мозговые** травмы с повреждением гипоталамо-гипофизарной зоны.

1.1.6. **Опухоли** головного мозга (**краниофарингома**, **менингиома**, **глиома**, метастазы рака легких, молочной железы) и аденома гипофиза.

1.1.7. **Операции** в области гипоталамо-гипофизарной зоны.

1.1.8. **Сосудистые** повреждения (аневризмы) гипоталамо-гипофизарной зоны.

1.1.9. **Несхарный** диабет как проявление других эндокринных заболеваний **гипоталамо-гипофизарного генеза** (**адипозо-генитальная** дистрофия, болезнь **Симмондса**, болезнь **Шиена**, болезнь **Иценко-Кушинга**).

1.1.10. **Гранулематозное** поражение гипоталамо-гипофизарной зоны (**саркоидоз**, **гистиоцитоз**).

1.1.11. **Генерализованный ксантоматоз** **Хенда-Шюллера-Крисчена**.

1.2. **Относительная недостаточность АДГ** (нечувствительность к АДГ — **нефрогенный** несахарный диабет).

1.2.1. **Врожденная** форма, связанная с **X-хромосомой**, встречается лишь у мужчин.

1.2.2. **Поражение** почечных канальцев (**амилоидоз**, **саркоидоз**, интоксикация **литием**, **метоксифлураном**).

1.2.3. **Гипокалисемия**, **гиперкальциемия** (**гиперпаратиреоз**).

1.3. **Относительная недостаточность АДГ** вследствие усиленной его инактивации в печени, почках, плаценте.

Патогенез

Недостаточность АДГ вызывает снижение **реабсорбции** воды в **дистальном** отделе почечного нефрона и выделение большого количества неконцентрированной мочи.

Полиурия приводит к общей дегидратации (дефициту внутриклеточной и **внутрисосудистой** жидкости); развивается **гиперосмолярность** плазмы, что раздражает **осморецепторы** гипоталамуса; возникает жажда.

Полиурия, **обезвоживание**, жажда — основные проявления дефицита АДГ.

Клиническая картина

Несахарным диабетом болеют одинаково часто мужчины и женщины в любом возрасте, но чаще в 20–40 лет. При врожденных формах заболевание проявляется у детей с первых месяцев жизни. Несахарный диабет возникает остро и затем принимает хроническое течение.

Основные симптомы заболевания следующие:

- жажда (количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 15 л в сутки);
- обильное, учащенное мочеиспускание (**полиурия**);
- общая дегидратация (сухость кожи и слизистых оболочек, сухость во рту, уменьшение **слюно-** и потоотделения);
- изменение функции **желудочнокишечного** тракта (растяжение желудка из-за постоянной перегрузки водой, хронический гастрит со сниженной секреторной функцией; хронический колит, запоры);
- нарушение половых функций (нарушение менструальной функции у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин);
- отставание детей в росте, физическом и половом развитии;
- психоэмоциональные нарушения — головные боли, бессонница, эмоциональная лабильность; дети становятся плаксивыми, раздражительными;
- в случае невосполнения потерь жидкости (отсутствие **воды**, поражение центра жажды в гипоталамусе) наступает резко выраженная дегидратация (резкая слабость, головные боли, тошнота, рвота, лихорадка, судороги, психомоторное возбуждение, тахикардия, коллапс, сгущение крови, повышение уровня мочевины, **креатинина**).

Степень выраженности клиники несахарного диабета зависит от степени недостаточности продукции АДГ. При маловыраженном дефиците АДГ **клиника** заболевания может быть слабо выраженной.

Данные лабораторных исследований

1. ОАК: без существенных изменений. При выраженной дегидратации — сгущение крови (**эритроцитоз**, повышение уровня гемоглобина, лейкоцитоз).
2. **ОАМ**: низкая плотность, колеблющаяся от 1.001 до 1.003–1.004 кг/л.
3. БАК: возможно повышение содержания натрия, **гиперосмолярность** плазмы (больше 290 мосм/л).
4. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга: возможно выявление опухоли, аденомы гипофиза.
5. Определение содержания в крови АДГ: при абсолютном дефиците — снижение, при относительном — норма или повышение.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз несахарного диабета и *психогенной жажды* проводится на основании следующих признаков.

- Как правило, клиническая картина при психогенной жажде развивается постепенно, после стресса; при несахарном диабете начало острое.
- Проба с лишением жидкости (**сухождением**) — проводится в условиях стационара, продолжительность пробы — 6–8 ч. Мочу собирают каждый час, измеряют ее количество и плотность; после каждого литра выделенной мочи измеряют массу тела. При психогенной жажде лишение жидкости не ухудшает общего состояния больных, количество выделяемой мочи увеличивается, плотность ее нормализуется. При несахарном диабете лишение жидкости ухудшает общее состояние больных, количество выделяемой мочи не уменьшается, плотность ее не повышается, масса тела снижается.
- Проба с внутривенным введением 50 мл 2.5% раствора натрия хлорида в течение 45 мин. Мочу собирают катетером каждые 15 минут. У больных с психогенной жаждой повышение осмотической концентрации плазмы стимулирует секрецию АДГ, количество мочи уменьшается, плотность ее увеличивается. При несахарном диабете объем и плотность мочи не изменяются.
- Проба с мочегонными. Больной принимает внутрь 100 мг **гипотиазида**. При **гипоталамо-гипофизарной** форме несахарного диабета **наступает** парадоксальный эффект — уменьшается **полиурия** и повышается плотность мочи. При психогенной жажде количество выделяемой мочи увеличивается.

Дифференциальная диагностика несахарного и *сахарного диабета* представлена в главе «Сахарный диабет».

Кроме того, несахарный диабет следует дифференцировать с **полиурией** при **ХПН**, **гиперпаратиреозе**, **первичном гиперальдостеронизме**. Эти заболевания имеют **характерную** симптоматику и поэтому легко дифференцируются (клиника этих заболеваний описана в соответствующих главах).

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Проба по **Зимницкому** с измерением количества мочи и ее плотности.
3. БАК: общий белок, белковые фракции, натрий, калий, кальций, мочеви́на, **креатинин**.
4. **Нейроофтальмологическое** исследование: определение полей зрения, остроты зрения, офтальмоскопия.
5. Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга.
6. Определение содержания антидиуретического гормона в крови.

ГИПОФИЗАРНЫЙ НАНИЗМ

Гипофизарный нанизм — **заболевание**, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом соматотропина и **гонадо-тропинов**, что приводит к задержке роста скелета (рост взрослых мужчин менее 130 см, женщин — менее 120 см), органов, тканей и половому недоразвитию.

Этиология и патогенез

При *абсолютном дефиците соматотропина* имеет место недостаточная секреция соматотропина **аденогипофизом**. Это может быть обусловлено поражением гипоталамуса (дефект **нейроцитов**, вырабатывающих **соматолиберин**), гипофиза (дефект или отсутствие секреции соматотропина), дефектом гена, контролирующего синтез соматотропина.

При *относительном дефиците соматотропина* секреция соматотропина аденогипофизом нормальная, но имеет место дефект системы тканевых **мессенжеров**, опосредующих действие соматотропина (**соматомедины** или **инсулиноподобные** факторы роста) или дефект клеточных рецепторов соматотропина.

Причины дефицита соматотропина отражены в классификации.

Этиологическая классификация дефицита соматотропина

(В. А. Петеркова и соавт., 1995).

1.1. Врожденный дефицит соматотропина.

1.1.1. Наследственный:

- Тип **IA: делеция** гена соматотропина, **аутосомно-рецессивный** тип наследования.
- Тип **IB: аутосомно-рецессивный** тип наследования.
- Тип **II: аутосомно-доминантный** тип наследования.
- Тип **III: X-сцепленная** рецессивная форма наследования.

1.1.2. Идиопатический дефицит соматолиберина и, следовательно, соматотропина.

1.1.3. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы:

- Патология срединной трубки:
 - анэнцефалия;
 - голопрозэнцефалия;
 - септо-оптическая дисплазия.
- Дисгенез гапофиза:
 - врожденная аплазия гапофиза;
 - врожденная гипоплазия гипофиза;
 - эктопия гипофиза.

1.2. Приобретенный дефицит соматотропина.

1.2.1. Опухоли гипоталамуса и гипофиза:

- **краниофарингиома;**
- **гамартома;**
- **нейрофиброма;**
- **герминома;**
- аденома гипофиза.

1.2.2. Опухоли других отделов мозга:

- глиома зрительного перекреста.

1.2.3. Травмы:

- черепно-мозговая травма;
- **хирургическое** повреждение **гипофизарной** ножки.

1.2.4. Инфекции:

- вирусный бактериальный энцефалит, менингит;
- неспецифический (аутоиммунный) **гипофизит**.

1.2.5. Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия, синдром «пустого» турецкого седла.

1.2.6. Сосудистая патология:

- аневризмы сосудов гипофиза;
- инфаркт гипофиза.

1.2.7. Облучение головы и шеи:

- лейкоemia, **медуллобластома, ретинобластома**;
- другие опухоли головы и шеи;
- общее облучение всего тела.

1.2.8. **Токсические** последствия химиотерапии.

1.2.9. **Инфильтративные** процессы:

- **гистиоцитоз**;
- **саркоидоз**.

1.2.10. **Транзитный**:

- конституционная задержка роста и пубертата;
- психосоциальный (**депривационный**) нанизм.

1.3. **Периферическая резистентность** к действию **соматотропина**.

1.3.1. **Дефицит** рецепторов соматотропина:

- синдром **Ларона**;
- карликовость пигмеев.

1.3.2. **Биологически** неактивный **соматотропин**.

1.3.3. **Резистентность** к **соматомединам**.

Наиболее частые формы дефицита соматотропина — **идиопатическая** (при отсутствии какой-либо специфической патологии гипоталамо-гипофизарной области) и наследственная.

Клиническая картина

При рождении дети, страдающие **гипофизарным** нанизмом, имеют такие же рост и массу тела, как и здоровые дети. Заболевание распознается в возрасте 2-3 года, когда дети начинают отставать в росте от своих сверстников.

О **гипофизарном** нанизме можно думать, когда отставание в росте составляет не менее **25-30%** от среднего роста, свойственного данной возрастной группе или когда рост ребенка более, чем на 3 стандартных отклонения не достигает среднего роста в популяции для данного хронологического возраста и пола.

У детей с дефицитом соматотропина скорость роста значительно ниже **3 перцентили** и не превышает 4 см в год. Характерно пропорциональное телосложение ребенка.

Кожа больных тонкая, нежная, может быть несколько сухая. Лицо **«кукольное»**, волосы тонкие, голос высокий. Часто встречается избыток массы, однако в возрасте 1-2 года ожирение не характерно. Мышечная система развита слабо. Нарушено развитие и смена зубов. Скелет и внутренние органы малых размеров.

Артериальное давление, как правило, снижено.

Наружные и внутренние половые органы недоразвиты, вторичные половые признаки не появляются. У мужчин может обнаруживаться **крипторхизм**. **Гипофизарные** карлики бесплодны.

У многих больных могут определяться симптомы гипотиреоза (сухость кожи, **брадикардия**, зябкость, запоры), но они выражены

незначительно, по крайней мере, в меньшей степени, чем при первичном гипотиреозе.

Умственное развитие при отсутствии гипотиреоза нормальное, память хорошая, однако сохраняется эмоциональный инфантилизм.

Данные лабораторных исследований

1. ОА крови и мочи без особенностей.
2. БАК без особенностей, однако у некоторых больных отмечается снижение содержания общего белка и альбуминов.
3. Гормональная диагностика дефицита **соматотропина**.
 - Исходный уровень соматотропина в крови **снижен**, однако однократного исследования недостаточно, так как низкие величины можно получить даже у здоровых детей.
 - Изучение ритма секреции соматотропина в течение суток. Уровень соматотропина определяют в пробах крови, взятых в покое в течение суток каждые 20-30 минут через постоянный венозный катетер. Рассчитывают среднюю концентрацию соматотропина, время появления и число пиков. Диагностическим для дефицита соматотропина считают его интегральный уровень менее 3,2 **нг/мл**, интегральный ночной уровень соматотропина менее 0,7 **нг/мл** также указывает на его дефицит (в норме во время сна уровень соматотропина повышается).
 - **Соматотропин-стимулирующие** пробы (табл. 76) основаны на способности фармакологических препаратов стимулировать секрецию соматотропина (В. А. Петеркова и соавт., 1995). Чаще всего используются пробы с инсулином, **клофелином**, аргинином, **соматолиберином**, **L-дофамином**, **глюкагоном**. Любой из этих стимуляторов приводит к значительному выбросу соматотропина (содержание в крови выше 10 **нг/мл**) у здоровых детей. **Соматотропная** недостаточность диагностируется в случае пика содержания соматотропина менее 7 **нг/мл**, частичный дефицит соматотропина — от 7 до 10 **нг/мл**.

Для подтверждения диагноза синдрома **Ларона** (карликовость, обусловленная дефицитом рецепторов соматотропина и характеризующаяся нормальным или повышенным уровнем соматотропина в ходе стимулирующих проб) применяют тест с определением содержания в крови **соматомедина-С (инсулиноподобного фактора роста - I)**. В течение 5 дней больному вводят генно-инженерный **соматотропин**, до и после его введения определяют уровень соматомедина-С. При синдроме Ларона содержание его в крови не увеличивается.
 - Определение в крови уровня **инсулиноподобных** факторов роста (ИФР). У больных **гипофизарным** нанизмом значительно снижено содержание в крови **ИФР-I (соматомедин С)** и **ИФР-II**.

4. Рентгенологическое исследование черепа и области **турецкого седла**.

При **гипофизарном** нанизме **турецкое** седло малых размеров, при **кранифарингиоме** и аденоме гипофиза отмечается истощение и **порозность** его стенок, расширение входа, **супраселлярные** или **интраселлярные** очаги обызвествления, признаки повышенного внутричерепного давления (усиление пальцевых **вдавлений**, расхождение черепных швов).

5. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга.

При **идиопатическом гипофизарном** нанизме выявляется гипоплазия гипофиза, разрыв **гипофизарной** ножки, эктопия гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла. Компьютерная и магнитно-резонансная томография хорошо выявляют аденому гипофиза.

6. Рентгенография костей кисти.

Метод используется для оценки костного возраста (степени созревания костей). Характерно отставание костного возраста от хронологического более, чем на 2 года.

7. Определение содержания в крови гонадотропинов, **тиреотропина**, **кортикотропина**, **кортизола**, половых гормонов, Тз, Т4.

У больных **гипофизарным** нанизмом отмечается снижение содержания в крови половых гормонов. Нередко наблюдается умеренный дефицит **тиреотропина** и **тиреоидных** гормонов. В табл. 77 представлены диагностические критерии **гипофизарного** нанизма.

Табл. 76. *Соматотропин-стимулирующие* пробы

Препарат	Доза и метод введения	Время взятия проб крови	Пик выброса СТГ	Побочные эффекты
Инсулин	0 1 ЕД/кг внутривенно	15 с, 30, 45, 60, 90, 120 мин	30-60 мин	Гипогликемия
Клофелин *	0 15 мг/м ² внутри	30 С, вО, 90, 120, 150 мин	90-120 мин	Артериальная гипотензия , сонливость
Соматотропин	1 мкг/кг внутривенно	30 с, 60, 90, 120 мин	30-60 мин	
L-Дофа	125 мг (масса тела < 15 кг), 250 мг (масса тела 15-30 кг), 500 мг (масса тела >30 кг) внутри	45 С, 60, 90, 120, 150 мин	45-90 мин	Тошнота, рвота, головная боль
L-аргинин	0 5 г/кг 10% раствор внутривенно в течение 30 мин	30 с, 60, 90, 120, 150 мин	30-60 мин	Гипогликемия, покраснение лица
Глюкагон	100 мкг/м² , внутри-мышечно	90с, 120, 150, 180 мин	120-180 мин	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия

Табл. 77. *Диагностические критерии гипопизарного нанизма*

Критерий	Описание
1. Анамнез	• нормальный рост и масса тела при рождении, задерж- ка роста с 2-3-летнего возраста
2. Жалобы	• отставание в росте
3. Антропометрические данные	• скорость роста менее 4 см в год • отставание в росте на 25-30% по сравнению с возраст- ными нормами • пропорциональное телосложение • избыточная масса тела (более выражена у школьни- ков)
4. Половое развитие	• мелкие черты лица • выраженный гипогонадизм • высокий тембр голоса
5. Костный возраст	• отставание костного возраста от паспортного более двух лет
в. Соматотропная функция гипофиза	• уровень соматотропина в крови на фоне стимуляции менее 7 нг/мл • снижение содержания в крови соматомединов

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика гипопизарного нанизма пред-
ставлена в табл. 78.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: содержание в крови общего белка, белковых фракций, глюкозы, кальция, калия, натрия.
3. Исследование гормонального статуса: содержание в крови со-
матотропина, пробы со стимуляцией **соматотропной** функции
гипофиза, содержание в крови **T₃, T₄, тиреотропина, кортико-**
тропина, гонадотропинов, половых гормонов, **кортизола**, сома-
томединов.
4. Рентгенография черепа и области турецкого седла, компью-
терная томография черепа.
5. **Нейроофтальмологическое** исследование: острота и поля зре-
ния, состояние глазного дна.
6. Рентгенография костей кисти для определения костного воз-
раста.
7. При необходимости определение полового хроматина и **карио-**
типа.

Табл. 78. Дифференциальный диагноз различных форм карликовости

Заболевание	Отличительные признаки
Гипофизарный нанизм	Дети рождаются с нормальными массой тела и ростом, отставание в росте с 2-3 летнего возраста, пропорциональное телосложение, задержка созревания костей , половой инфантилизм, нередко — гипотиреоз, сниженная соматотропная функция гипофиза
Примордиальный нанизм (семейный, расовый, здоровая каликовость)	Рождаются карлики, степень низкорослоте™ крайне выражена , костный возраст совпадает с паспортным, половое развитие нормальное, функция эндокринных желез в норме , соматотропная функция гипофиза нормальная, отсутствует чувствительность тканей к соматотропину
Нанизм Ларона (нанизм пигмеев)	Степень карликовости резко выражена , телосложение правильное , нарушений функций других эндокринных желез нет, половое развитие нормальное, содержание соматотропина в крови нормальное или повышенное. Заболевание связано с дефицитом соматомединов
Хондродистрофия	Карликовый рост, непропорционально короткие руки и ноги, ноги искривлены, нормальное развитие скелета, туловища , нормальное половое развитие, нет нарушений функций эндокринных желез, соматотропная функция гипофиза нормальная
Болезнь Дауна (монголоидная карликовость)	Характерный внешний вид: роскошные глаза, бессмысленное выражение лица, дебилность , гипогениализм , пороки развития, содержание соматотропина в крови нормальное
Тиреогенный нанизм	Симптомы гипотиреоза, снижение интеллекта, резкое снижение содержания тироидных гормонов в крови
Синдром Шерешевского-Тернера (хромосомная аномалия, карио-тип 45 XO)	Характерен внешний вид: короткая шея с крыловидными складками, пороки развития внутренних органов, полидактилия , «третье веко» , половой инфантилизм, половой хроматин отрицательный. Уровень соматотропина в крови нормальный
Соматогенный нанизм	Хронические заболевания печени, сердца, почек , легких, пищеварительной системы, недостаточное питание. Нормальное половое развитие или некоторая его задержка. Соматотропная функция гипофиза нормальная
Семейная низкорослость	Степень низкорослоте™ слабо выражена, не соответствует критериям карликового роста. Соматотропная функция гипофиза нормальная. Нет нарушений функции других эндокринных желез. Костный возраст соответствует паспортному

ГИПОПИТУИТАРНЫЙ СИНДРОМ

Гипопитуитарный синдром (*пангипопитуитаризм*) — синдром поражения гипоталамо-гипофизарной системы с выпадением функции гипофиза и недостаточностью периферических эндокринных желез.

Гипопитуитарный синдром **включает** два заболевания: болезнь Симмондса и болезнь Шиена.

Болезнь Симмондса — тяжелая степень **гипоталамо-гипофизарной** недостаточности, обусловленная некрозом гипофиза и проявляющаяся кахексией и полиэндокринной недостаточностью. Болеют преимущественно женщины, но заболевание встречается также и у мужчин.

Болезнь Шиена (послеродовой **гипопитуитаризм**) — **гипоталамо-гипофизарная** недостаточность, развивающаяся у женщин в послеродовом периоде в связи с массивной **кровопотерей** или реже — септическим состоянием.

Этиология и патогенез

1. Основной причиной болезни Шиена является массивная **кровопотеря** в **родах, коллапс**, а также тяжелое септическое состояние с развитием септической эмболии в сосуды портальной системы гипофиза.

Массивная **кровопотеря** и септическая эмболия приводят к нарушению **кровообращения** в гипофизе, спазмам сосудов портальной системы гипофиза, гипоксии, некрозу, выпадению функций гипофиза.

Повторные и частые беременности и роды, являясь факторами функционального перенапряжения **гипофиза**, способствуют развитию **пангипопитуитаризма**.

В последние годы установлено, что **пангипопитуитаризм** может развиваться у женщин с тяжелым токсикозом второй половины беременности и это обусловлено развитием аутоиммунных процессов в **гипоталамо-гипофизарной** области.

2. Болезнь Симмондса развивается как у женщин, так и у мужчин (но значительно чаще у женщин) по следующим причинам:
 - **инфекционно-воспалительные** процессы с локализацией в области гипоталамо-гипофизарной зоны;
 - нарушение мозгового кровообращения любого **генеза** с поражением гипоталамо-гипофизарной зоны;
 - черепно-мозговая травма;
 - лучевая терапия гипоталамо-гипофизарной области;
 - хирургические вмешательства в гипоталамо-гипофизарной зоне (**гипофизэктомия**);
 - первичные и метастатические опухоли;
 - туберкулез, малярия, сифилис, **саркоидоз** с деструктивными процессами в гипоталамо-гипофизарной зоне;
 - тяжелые кровотечения любой этиологии (**желудочнокишечные**, маточные, почечные и др.) и многолетнее донорство;
 - в ряде случаев причина остается неизвестной (**идиопатическая** форма).

Патогенез болезней Шиена и Симмондса заключается в полном или частичном выпадении функций гипофиза и развитии не-

достаточности функций многих эндокринных желез (**полигландулярная** эндокринная недостаточность) — вторичной гипофункции надпочечников, половых желез, щитовидной железы. При одновременном вовлечении в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза развивается также и несахарный диабет.

У больных с болезнью Шиена симптоматика в ряде случаев может **быть** выражена незначительно, а иногда наблюдается лишь выпадение какой-либо одной **тропной** функции **аденогипофиза** (например, развивается только вторичный гипотиреоз или вторичная **надпочечниковая** недостаточность).

Клиническая картина

Пангипопитуитаризм развивается значительно чаще у женщин молодого и среднего возраста (20-40 лет). Клиника заболевания складывается из симптомов **полигландулярной** эндокринной недостаточности и симптомов поражения нервной системы. Клинические проявления болезней **Симмондса** и Шиена очень сходны. Однако все же при болезни Симмондса в клинической картине на первый план выступает прогрессирующее похудание, потеря массы тела может составлять 3-6 кг в месяц, что приводит к кахексии (гипофизарная кахексия). Аппетит у больных резко снижен, иногда отсутствует и больные употребляют пищи очень мало или отказываются от еды совсем.

Истощение при болезни Симмондса равномерное, наблюдается тотальное исчезновение подкожно-жирового слоя. При болезни Шиена похудание выражено в значительно меньшей степени, а состояние кахексии бывает гораздо реже, чем при болезни Симмондса.

Чрезвычайно характерен внешний вид больных с синдромом **пангипопитуитаризма**. Кожа **сухая**, шелушащаяся, сморщенная, имеет бледно-желтоватую восковую окраску. Рано и быстро седеют и выпадают волосы, лицо становится морщинистым, разрушаются и выпадают зубы. Быстро развиваются явления преждевременного старения. Характерны резко выраженная общая слабость, апатия, адинамия, частые обморочные **состояния**, коллапсы.

Симптоматика выпадения **тропных** функций гипофиза проявляется следующим образом:

1. **Дефицит продукции пролактина**. В послеродовом периоде прекращается или резко снижается продукция молока (**агалактия**) и **женщина** не может кормить ребенка грудью. Дефицит пролактина способствует также атрофии молочных желез.
2. **Уменьшение продукции тиреотропина**. У больных развивается симптоматика вторичного гипотиреоза, появляются сонливость, вялость, зябкость, снижаются память, умственная и физическая активность, появляются запоры. Кожа становится сухой, шелушащейся, холодной, бледно-желтой, температура тела снижается, волосы выпадают (нередко имеет место синдром то-

тальной алопеции — выпадение волос на всех участках тела). Появляются **брадикардия**, глухость тонов сердца; **эхокардиография** выявляет накопление жидкости в полости перикарда. При болезни **Симмондса (гипофизарной кахексии)** развитие гипотиреоза редко сопровождается отеками, обычно их нет. При болезни **Шиена (послеродовом гипопитуитаризме)** большой потери массы тела обычно не бывает и гипотиреоз приводит к появлению выраженной отечности лица, голеней, стоп, рук, иногда всего тела.

3. **Уменьшение секреции гонадотропинов.** Развивается вторичный **гипогонадизм**, исчезают вторичные половые признаки, наружные и внутренние половые органы постепенно атрофируются. У женщин рано и быстро исчезают менструации, грудные железы резко уменьшаются в объеме и атрофируются. У мужчин перестают расти усы и борода, атрофируются яички, предстательная железа, семенные пузырьки, резко уменьшаются размеры полового члена. Возникает **олигоазооспермия**. Исчезают половое влечение, эрекция, развивается тяжелая импотенция.
4. **Уменьшение секреции кортикотропина.** Развивается вторичная **надпочечниковая недостаточность**, которая проявляется резко выраженной артериальной **гипотензией**, обморочными состояниями, развитием гипогликемии (иногда вплоть до **гипогликемической комы**). **Гипокортицизм** способствует также **анорексии**, при тяжелой степени **гипокортицизма** возможны боли в животе неопределенной локализации, тошнота, рвота, появляется выраженная диарея. Гипокортицизм способствует развитию **атрофического** гастрита, энтерита.
5. **Уменьшение секреции соматотропина.** У больных снижается синтез белка, наступает прогрессирующая атрофия скелетных мышц и внутренних органов. Дефицит соматотропина способствует также падению массы тела, развитию ипохондрии и даже депрессии.
6. **Выпадение продукции антидиуретического гормона** приводит к развитию несахарного диабета (его клиническая картина описана в соответствующей главе).

Синдром **пангипопитуитаризма** проявляется также декальцинацией костей, **остеопорозом**.

Дисфункция гипоталамуса проявляется гипотермией, иногда субфебрилитетом, вегетативными кризами с гипогликемией, **ознобopodobным** тремором, резким падением артериального давления.

При **пангипопитуитаризме** наблюдаются симптомы поражения нервной системы различной степени выраженности:

- **полиневриты, полирадикулоневриты;**
- при наличии опухоли гипофиза или гипоталамуса — признаки повышенного внутричерепного давления, головные боли, снижение остроты и ограничение полей зрения.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

1. **ОАК:** анемия, **лейкопения**, **нейтропения**, иногда **лимфоцитоз**, увеличение СОЭ.
2. **ОАМ:** снижение плотности мочи, нередко **полиурия**.
3. **БАК:** снижение содержания общего белка, альбуминов, глюкозы, кальция, натрия, хлоридов, возможно повышение содержания калия.
4. Исследование гормонального статуса: снижение содержания в крови **тиреотропина**, **кортикотропина**, **соматотропина**, **гонадотропинов**, **пролактина**, **эстрадиола**, тестостерона, антидиуретического гормона, **кортизола**, Т₃, Т₄.
5. **УЗИ** надпочечников, щитовидной железы, яичников и матки: определяется уменьшение размеров этих органов.
6. **Компьютерная** томография головного мозга выявляет наличие опухоли или уменьшение размеров гипофиза.
7. **Нейроофтальмологическое** исследование: снижение остроты и ограничение полей зрения при наличии опухоли гипофиза.

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто синдром **пангипопитуитаризма** приходится дифференцировать с **неврогенной анорексией** и истощением на фоне **злокачественных** новообразований. Дифференциальная диагностика представлена в табл. 79 (М. И. Балаболкин, Л. И. Гаврилюк, 1984, с изм.).

Программа обследования

1. **ОА крови, мочи.**
2. **БАК:** содержание общего белка и его фракций, холестерина, **триглицеридов**, **липопротеинов**, глюкозы, натрия, калия, хлоридов, кальция.
3. Исследование гормонального статуса: определение содержания в крови **соматотропина**, **тиреотропина**, **кортикотропина**, **пролактина**, **гонадотропинов**, тестостерона, эстрадиола, Т₃, **Т₄**, **кортизола**.
4. **УЗИ** щитовидной железы, надпочечников, яичников, матки.
5. Компьютерная томография головного мозга.
6. Нейроофтальмологическое исследование: определение остроты зрения, полей зрения, офтальмоскопия.
7. Консультация гинеколога, уролога.
8. Обследование по программе исключения злокачественных заболеваний органов дыхания, пищеварения, **мочевыделительной** системы.

Табл. 79. Дифференциальная диагностика **пангипопитуитаризма**

Признаки	Гипопитуитаризм	Неврогенная анорексия	Кахексия при злокачественном новообразовании
Анамнез	Указания на кровотечения в родах, травмы черепа, инфекционно-воспалительные заболевания мозга и его оболочек	Психозомоциональные стрессовые ситуации	Симптомы поражения соответствующего органа на протяжении нескольких лет
Пол больных	Значительно чаще болеют женщины	Почти исключительно женщины	Одинаково часто болеют мужчины и женщины
Возраст больных	Молодой или средний	Преимущественно молодой	Преимущественно пожилой
Оволосение, выраженность вторичных половых признаков	Резкое снижение или отсутствие оволосения в подмышечных впадинах , на лобке; на голове волосы рано седеют , быстро выпадают	Вторичные половые признаки выражены нормально	Половые признаки выражены нормально
Половое развитие	Значительная атрофия половых органов	Удовлетворительное или умеренная гипоплазия половых органов	Возможна гипоплазия половых органов
Половое влечение	Отсутствует	Снижено или нормальное	Снижено
Половая потенция	Импотенция	Снижена	Снижена
Грудные железы	Резко атрофированы	Уменьшены	Уменьшены
Менструации	Отсутствуют	Нарушены или отсутствуют	Нарушены или отсутствуют
Репродуктивная функция	Бесплодие	Снижена	Снижена
Хронология появления основных симптомов	Снижение аппетита, похудание , инволюция половых органов, нарушения менструального цикла развиваются одновременно	Снижение аппетита или отвращение к пище и истощение на несколько месяцев или лет предшествуют инволюции половых органов и нарушению менструаций	Похудание на несколько месяцев предшествует инволюции половых органов
Содержание в крови соматотропина, кортикотропина, тиреотропина, гонадотропинов, Т₃, Т₄, кортизола , половых гормонов	Значительно снижено	Нормальное	Нормальное

ГИПОПИТУИТАРНЫЕ КРИЗ И КОМА

Гипопитуитарный криз — крайне тяжелая степень **гипопитуитарной** недостаточности, характеризующаяся **резчайшим** обострением ее клинической и лабораторной симптоматики.

При позднем распознавании **гипопитуитарного** криза и несвоевременном оказании помощи больной теряет сознание, развивается **гипопитуитарная** кома.

Этиология

Гипопитуитарный криз (кома) развивается у лиц, страдающих гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Развитию гипопитуитарного криза и комы способствуют следующие факторы:

- поздняя диагностика **гипопитуитаризма** и отсутствие заместительной гормональной терапии;
- прекращение заместительной гормональной терапии;
- физическая травма;
- психоэмоциональные стрессовые ситуации;
- интенсивное физическое напряжение;
- присоединение **инфекционно-воспалительных** процессов (пневмоний и др.);
- оперативные вмешательства, особенно длительные и **обширные**, без соответствующей предоперационной подготовки;
- переохлаждение;
- необоснованное применение наркотиков, снотворных средств, инсулина;
- кровоизлияние в опухоль гипофиза или инфаркт опухоли гипофиза (в этом случае **гипопитуитарный** криз развивается остро, внезапно).

Патогенез

Патогенез гипопитуитарного криза и комы заключается в резком усилении дефицита гормонов щитовидной железы и коры надпочечников, вследствие чего у больного не развиваются оптимальные адаптационные реакции в ответ на перечисленные этиологические факторы, которые являются своего рода выраженными стрессовыми воздействиями.

В крови больных при **гипоталамо-гипофизарном** кризе отмечается очень низкий уровень **кортикотропина**, **тиреотропина**, **меланоцитостимулирующего** и гонадотропных гормонов, **соматотропина**, **тиреоидных** гормонов и **кортизола**.

Определяющими степень тяжести гипопитуитарного криза являются **глюкокортикоидная** и **тиреоидная** недостаточность, однако и дефицит других гормонов, перечисленных выше, также оказывает значительное влияние, усугубляя течение криза.

Резко выраженная гипофункция периферических эндокринных желез ведет к тяжелым нарушениям со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, всех видов обмена (прежде всего углеводного — гипогликемия), водно-электролитным нарушениям, что в конечном итоге и определяет прогноз при **гипопитуитарном** кризе.

Клиническая картина

Как **правило**, **гипопитуитарный** криз **развивается** постепенно, в течение нескольких дней (**острос**, внезапное развитие криза бывает в случае кровоизлияния в **аденому** гипофиза).

У больных постепенно нарастает **выраженная** слабость, они жалуются на отсутствие аппетита (возможно даже отвращение к пище), **тошноту**, нередко рвоту, сонливость, головокружение.

Больные становятся вялыми, **адинамичными**, безучастными к окружающему, предпочитают почти полный день пребывать в постели, нарастает мышечная **слабость**, больному трудно обслуживать себя. Наконец, в состоянии криза наступает полная прострация.

Больной истощен, кожа очень бледна (при развитии гипотиреоза может иметь бледно-желтую окраску), **сухая**, холодная. Температура тела **снижена**. Однако при сопутствующих **инфекционно-воспалительных** процессах температура тела может повышаться. Вторичные половые признаки отсутствуют.

Лицо бледное, пастозное, пульс редкий, наполнение пульса значительно снижено, возможны аритмии. Артериальное давление резко снижено, вплоть до коллапса. Тоны сердца **глухие**, нередко прослушивается экстрасистолическая аритмия.

Дыхание редкое, в **прекоматозном** и коматозном состоянии возможно появление дыхания **Чейн-Стокса** или **Биотта**.

Язык сухой, может быть увеличен в **объеме**, губы сухие. Живот мягкий, однако в случае выраженной симптоматики **надпочечниковой** недостаточности возможно напряжение мышц брюшной стенки. Печень и селезенка не увеличены.

Мочеиспускание в период криза и в коме непроизвольное, характерно постепенное развитие **олигоанурии**.

При исследовании нервной системы характерно снижение **сухожильных**, угнетение брюшных рефлексов, однако при наличии гипогликемии и **гипокальциемии** они оказываются повышенными, возможны судороги.

Лабораторные данные

1. ОАК: анемия, **лимфоцитоз**, увеличение СОЭ.
2. БАК выявляет гипогликемию, **гипохлоремию**, **гипонатриемию**, иногда — **гипокальциемию**, **гиперкалиемию**, **гипопротеинемию**, увеличение уровня **креатинина**, мочевины.
3. Содержание **АКТГ**, **ТТГ**, **Т₃**, **Т₄**, **кортизола** резко снижено.
4. **ОАМ**: возможно появление белка, цилиндров.

Инструментальные исследования

Учитывая тяжесть состояния больных, выполнить инструментальное обследование в полном объеме невозможно. Наиболее доступны **ЭКГ**, **УЗИ**.

На ЭКГ обычно выявляются синусовая **брадикардия**, признаки **гиперкалиемии** (удлинение интервала PQ, увеличение амплитуды зубца T), дистрофические изменения (увеличение систолического показателя, смещение интервала ST книзу от изолинии).

УЗИ сердца нередко выявляет выпот в полости перикарда (характерный признак **гипотиреоза**), уменьшение размеров надпочечников.

Классификация

Условно, в зависимости от преобладания определенной симптоматики, можно выделить следующие варианты.

1. **Гипотиреоидный** (преобладают сонливость, гипотермия, брадикардия, упорные запоры, сухость и шелушение **кожи**).
2. **Гипогликемический** (чувство голода, психическое и двигательное возбуждение, судороги, резкое снижение уровня глюкозы в крови, влажность кожи, широкие **зрачки**).
3. Гипотонический (преобладание **надпочечниковой** недостаточности) с выраженной артериальной **гипотензией**, обезвоживанием, рвотой, болями в животе, **гипонатриемией**, **гипохлоремией**, гипогликемией, **гиперкалиемией**, снижением уровня **кортизола** в крови.
4. **Смешанный**, наиболее частый, обычно сочетающий выраженные признаки **гипотиреоидной** и надпочечниковой недостаточности.

ЮНОШЕСКИЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Юношеский **гипоталамический** синдром (ЮГС) (*пубертатно-юношеский диспитуитаризм, пубертатный базофилизм*) — заболевание лиц подросткового и юношеского возраста, **клинико-патогенетической** основой которого является поражение промежуточного мозга и **гипоталамо-гипофизарно-эндокринная** дисфункция (И. В. Терещенко, 1991)

Частота распространения заболевания составляет 3-4%, причем у девочек заболевание встречается в 10 раз чаще, чем у мальчиков.

Заболевание развивается в возрасте **11-16 лет**, но пик заболеваемости приходится на 13-15 лет, так как коренная перестройка **нейроэндокринной** системы происходит именно в связи с наступлением пубертатного периода в этом возрасте. Среди всех эндокринных заболеваний подросткового возраста ЮГС составляет 61.4%, а у девочек этот показатель достигает 92%.

Этиология

Заболевание **полиэтиологично**. Наиболее важные причины заболевания следующие:

1. Хроническая носоглоточная инфекция: частые ангины, хронический тонзиллит (особенно **декомпенсированный**), аденоидные разрастания в носоглотке. Хроническим тонзиллитом страдает **40-80%** больных ЮГС. Носоглотка отделена от гипоталамуса тонкой пластинкой решетчатой кости и инфекция может проникать в промежуточный мозг, минуя **гематоэнцефалический** барьер, по **периневральным** пространствам веточек обонятельного нерва, и вызывать **нейродистрофию** и дисфункцию гипоталамуса.
2. Соматические заболевания подростков, вызванные инфекцией — хронический бронхит, хронический холецистит и др.
3. Перенесенная вирусная инфекция (грипп, аденовирусное заболевание, корь, краснуха и др.). Исключительно обильное кровоснабжение, высокая проницаемость капилляров промежуточного мозга для крупных молекул белка (**нейрогормонов** и вирусов) обуславливают особую уязвимость гипоталамуса при вирусных заболеваниях. При любом вирусном заболевании вирусы могут свободно проникнуть в гипоталамус, в той или иной степени поражая его.
4. Перенесенная черепно-мозговая травма. При этом нарушается ликвородинамика, из очагов повреждения головного мозга выделяется **тромбопластин**, что приводит к развитию локального **ДВС-подобного** синдрома, расстройствам микроциркуляции, венозному застою. Все это вызывает трофические изменения в клетках гипоталамуса и способствует нарушению его функции.
5. Пре- и **интранатальная** патология: соматические заболевания матери, профессиональные вредности во время беременности, токсикоз беременности, недоношенность и асфиксия плода и др. Эти факторы вызывают нарушение структурной **дифференцировки** гипоталамуса и **аденогипофиза** плода на разных этапах его развития.
6. Неблагоприятная наследственность в отношении эндокринных заболеваний (в т.ч. и ЮГС) и ожирение. Избыточное потребление пищи приводит к стойкому возбуждению центров гипоталамуса, избыточный вес — к дисфункции гипоталамуса и эндокринных желез.

В зависимости от этиологии ЮГС предлагается выделять (И. В. Каюшева, 1986):

- первичную форму ЮГС, развивающуюся **вследствие** перенесенных вирусных инфекций, черепно-мозговых травм, частых ангин, хронического тонзиллита;
- вторичную форму, возникающую в результате систематического перекармливания и конституционально-экзогенного ожирения.

Довольно часто в развитии ЮГС играют роль одновременно несколько этиологических факторов.

Патогенез

В пубертатном периоде происходит интенсивный рост и функционирование гипоталамуса. К 13-17 годам заканчивается формирование **гипофизарной** зоны и начинает функционировать **гипоталамо-гипофизарно-герминативная** система. Система гипофиз-гипоталамус-эндокринные железы в пубертатном периоде работает с напряжением, однако при физиологически протекающем пубертате эта система приспособляется к возрастным изменениям.

Под влиянием вышеназванных этиологических факторов напряжение гипоталамо-гипофизарной зоны пубертатного периода легко перерастает в ЮГС. Главным в развитии этого синдрома становится поражение гипоталамуса и нарушение его функции. В патологический процесс вовлекаются ядра гипоталамуса, повышается секреция **кортиколиберина, соматолиберина, тиреолиберина**, нарушается циклическая регуляция функции **аденогипофиза**. Нарушаются ритмы секреции **соматотропина, тиреотропина, гонадотропинов**, развивается **дисгипопитуитаризм**. Кроме того, возможны и другие проявления дисфункции гипоталамуса — нарушения терморегуляции, вегетативные нарушения и т.д. Изменение ритма секреции **тропных** гормонов гипофиза нарушает деятельность периферических эндокринных желез.

В последние годы появились данные о роли аутоиммунных процессов в развитии ЮГС при энцефалитах, тонзиллитах, **пиелитах** и т.д. При патологии гипоталамуса нередко выявляются антитела к антигенам гипоталамуса, не исключена их патогенетическая роль при ЮГС.

Клиническая картина

Жалобы больных разнообразны: головная боль, головокружение, избыточный вес, слабость, боли в области **сердца**, сердцебиения, боли в конечностях, потливость, раздражительность, возможны боли в животе. Однако наиболее частая жалоба — головная боль. Она связана с повышением АД, церебральными сосудистыми спазмами, венозным застоем, **ликворной гипертензией**. Головная боль постоянная, тупая, давящего или распирающего характера, иногда приступообразная, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, головокружением. Возможны обморочные состояния. Кроме того, часто бывают и другие жалобы, характерные для поражения **гипоталамической** зоны: повышение или снижение аппетита, жажда, нарушения сна (патологическая сонливость, **снохождение**), **субфебрильная** температура тела. Возможны **гипоталамические** кризы с приступами сердцебиений, головных болей, ознобами, жаждой, потливостью, чувством жара, учащенным мочеиспусканием.

Однако многие больные, особенно юноши, не предъявляют никаких жалоб и болезнь выявляется случайно, во время медицинского осмотра.

Внешний вид больных

Больные выглядят **старше** своих лет, имеют хорошее физическое развитие. Характерно быстрое формирование вторичных половых признаков, ускоренное половое развитие.

В ранний пубертатный период больные обгоняют сверстников по росту, так как пубертатный скачок роста у них наступает раньше, чем в норме.

Юноши отличаются высоким ростом, особенно если ЮГС вызван инфекционными заболеваниями.

Костный возраст как у юношей, так и девушек обгоняет истинный на 1-5 лет. Зоны роста закрываются рано. Нередко больные больше не растут уже с 14 лет.

Главная особенность ЮГС — ожирение разной степени и характера. Наиболее часто ожирение бывает равномерным с особенно массивным отложением жира в виде складок на поясице, на животе по типу фартука, в области грудных желез, лобка, ягодиц, в области шейного отдела позвоночника в виде «климактерического горбика». На конечностях образуются перетяжки, ноги становятся Х-образными, шея — короткой, плечи — приподнятыми. Реже встречается **диспластическое кушингоидное** ожирение, а у больных с тяжелым течением заболевания — по типу «галифе». Нередко у юношей наблюдается фемининное ожирение с преимущественным отложением жира на груди, животе, бедрах, ложная гинекомастия, широкий таз.

Лицо полное, округлое, с ярким румянцем, красными «лаковыми» губами, но никогда не становится **лунообразным**.

Кожа **мраморно-цианотичная**, особенно **цианотичная** и холодная на ощупь кожа ягодиц и бедер. В области живота, грудных желез, плеч, ягодиц, бедер, голеней, грудной клетки определяются полосы растяжения (стрии), расположенные симметрично, билатерально. **Стрии** розовые, яркие и могут оставаться такими в течение многих месяцев и лет. Затем они постепенно бледнеют и впоследствии становятся почти незаметными. Покраснение стрии свидетельствует о **прогрессировании** заболевания. Стрии обусловлены растяжением кожи и усилением катаболизма белка в ней.

Встречаются и другие трофические изменения кожи: шелушение, ихтиоз, зуд, фолликулит, отеки, **телеангиэктазии**, ломкость **ногтей**, выпадение волос, гипергидроз (особенно стоп, ладоней), себорея волосистой части головы, аспе **vulgaris**. В области трущихся поверхностей и кожных складок (шея, локти, поясица) появляются участки гиперпигментации У девушек возможен небольшой гипертрихоз.

Состояние внутренних органов

Изменения внутренних органов чисто функциональные и связаны с вегетативными дисфункциями.

Артериальное **давление** лабильное, нередко повышается (у 75% больных). Отмечаются умеренное расширение левой границы сердца (не всегда), приглушенность тонов, негромкий систолический шум на верхушке, возможны изменения ЭКГ: снижение амплитуды зубца Т в отведениях I, II, aVL, V₃-V₆. Амплитуда зубцов Т увеличивается после пробы с **обзиданом**, что доказывает функциональный характер изменений ЭКГ. Длительное сохранение этих изменений и отсутствие нормализации ЭКГ после пробы с обзиданом может свидетельствовать о **миокардиодистрофии**.

Характерно снижение толерантности к физическим нагрузкам при ВЭМ.

При исследовании легких отмечается снижение вентиляционной функции.

При исследовании желудка обнаруживается **гипосекретия** желудочного **сока**, снижение кислотообразующей и **ферментообразующей** функций желудка.

Часто наблюдаются **дискинезии желчевыводящей** системы.

Эндокринная **система**

Состояние системы гипоталамус-гипофиз-половые железы

У юношей содержание **фоллитропина** в плазме крови соответствует уровню взрослых мужчин или повышено по сравнению с возрастной нормой. Уровень **лютропина** в плазме крови бывает нормальным или пониженным. Однако снижение продукции лютропина не сопровождается снижением уровня тестостерона в **крови**, что говорит о повышенной чувствительности яичек к **лютропину**. Уровень **эстрадиола** в крови у юношей с ЮГС нормальный, но иногда несколько повышен. Возможно увеличение секреции **пролактина**. Система гипоталамус-гипофиз-половые железы у девушек страдает значительно. Нарушается цикличность секреции **гонадотропинов**, физиологическое соотношение **фоллитропин/лютропин** нарушено, наблюдается **гиперпролактинемия**, нарушается вторая фаза менструального цикла, возможно повышение содержания в крови тестостерона. Итогом гормональных дисфункций у девушек при ЮГС является нарушение менструального цикла, развивается **поликистоз** яичников, отмечаются **ановуляторные** циклы.

В последние годы установлено, что при ЮГС повышается активность **эндорфинов** в головном мозге, что способствует нарушению **гонадотропной** функции гипофиза.

Половое развитие

У юношей, страдающих ЮГС, можно выделить два варианта полового созревания:

- вариант **замедленного** полового созревания. Оволосение лобка происходит по женскому типу, голос остается высоким. Начало

роста **полового члена** и яичек приходится не на ранний пубертатный период, а на **15-16 лет**, пигментация **мошонки**, первая эякуляция возникают в 17-18 лет, рост волос в подмышечной области, на верхней губе начинается после 18-20 лет;

- чаще наблюдается вариант **ускоренного полового развития**: начинаясь в нормальный **срок**, оно завершается к 15-16 годам. Половой член, яички достигают полного развития, как у зрелого мужчины. В 14-16 лет появляется выраженное оволосение на лобке, лице, туловище. Рано появляются поллюции, но эякулят еще не полноценный.

У девочек с ЮГС формирование половых признаков начинается в нормальный срок, но происходит быстро и заканчивается преждевременно по сравнению с популяцией.

Менструации появляются на 1-2 года раньше, чем у здоровых девочек, но после 2 лет нормального менструального цикла возникают его нарушения в виде изменения ритма менструаций (опсоменорея, полименорея), их интенсивности (**олиго-**, **гиперменорея**), дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода.

Тесты функциональной диагностики (**кольпоцитологическая реакция**, **базальная температура**) подтверждают **ановуляцию**, недостаточность **лютеиновой** фазы.

Соматотропная функция гипофиза

Большинство авторов отмечает повышенный **базальный** уровень **СТГ** при начальных формах заболевания, что приводит к **высокорослости** больных. При тяжелых формах болезни уровень **соматотропина** в крови существенно не меняется.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия закономерна и характерна как для юношей, так и для девушек с ЮГС. Избыток **пролактина** способствует развитию гинекомастии у юношей и **гипермастии** и **поликистозной дегенерации** яичников у девушек, подавляет овуляцию. **Гиперпролактинемия** обусловлена поражением **дофаминергической** регуляции гипоталамуса.

Состояние звена кортикотропин-кортизол

При ЮГС отмечается **гиперкортикотропинемия**, уровень **кортизола** в крови оказывается или в пределах нормы или очень умеренно повышенным. Нарушение взаимосвязи звена **АКТГ-кортизол** носит функциональный характер, т.е. гипоталамо-гипофизарная система сохраняет нормальную чувствительность к **кортикостероидам**. Уровень **АКТГ** в крови остается повышенным как в утренние, так и в вечерние часы. Установлено также понижение связывающей способности **транскортина** в плазме крови, что спо-

способствует повышению содержания в крови биологически активного свободного **кортизола**.

Экскреция метаболитов кортизола с мочой увеличена. Количество **17-КС** в суточной моче увеличивается как у юношей, так и у девушек. Соотношение фракций 17-КС нарушено. Резко повышается уровень **дегидроэпиандростерона** и **11-окисленных 17-КС**. Такие нарушения в межфракционных взаимоотношениях 17-КС тоже способствуют развитию **поликистоза** яичников.

Размеры надпочечников у больных ЮГС по данным УЗИ и компьютерной томографии нормальные.

Таким образом, при ЮГС синтез **глюкокортикоидов** или нормален или несколько повышен, но ускорена их утилизация.

Альдостерон

При ЮГС имеется извращенная реакция секреции **альдостерона** в ответ на физическую нагрузку. У больных ЮГС независимо от уровня АД активность ренина плазмы крови снижена.

Симпато-адреналовая система

Симпато-адреналовая система при ЮГС **гиперфункционирует** — уровень адреналина и **адреналиноподобных** веществ в крови повышен, увеличено выделение адреналина с мочой.

Инкреторная функция поджелудочной железы

Инсулинпродуцирующая функция поджелудочной железы усиливается уже на ранних стадиях болезни (повышение содержания в крови **ИРИ, С-пептида**). В дальнейшем функция **инсулярного** аппарата может нарушаться значительно.

В целом считается, что ЮГС предрасполагает к развитию сахарного диабета.

Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы

В начале заболевания функция **гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной** системы не нарушена; у больных в возрасте 16-18 лет уровень **тиреолиберина, тиреотропина** в крови повышается, в дальнейшем, особенно при развитии ожирения, у ряда больных снижается, у некоторых — остается нормальным. При ЮГС снижена чувствительность тканей к тиреоидным гормонам, повышен уровень тиреотропина в крови. У некоторых больных возможен скрытый гипотиреоз.

Нервная система

Поражения нервной системы при ЮГС наблюдаются часто, хотя не являются ведущими. Могут обнаруживаться неврологические симптомы поражения стволовой части мозга и **височно-лимбической** зоны, **четверохолмная** глазодвигательная симптоматика (нарушение конвергенции, парез взора вверх, птоз век, вялые реакции зрачков на свет, **анизокория**, слабость отводящих мышц,

нистагм, разные виды косоглазия), легкие центральные парезы лицевого и подъязычного нервов, экзофтальм, **гиперкинезы**. В ряде случаев наблюдаются вегетативные кризы: **симптоадреналовые**, **вагоинсулярные**, смешанные.

Психический статус

Характерны астенические проявления, ипохондрия, эмоциональная лабильность, раздражительность, у некоторых больных бывает депрессия.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

1. ОА крови и мочи без патологии.
2. **БАК**: возможно увеличение содержания холестерина, **триглицеридов**, глюкозы.
3. Содержание в крови **кортикотропина**, **тиреотропина**, **пролактина**, гонадотропинов, половых гормонов, **соматотропина**, **инсулина**, **С-пептида**, Тз, Т4 — см. выше.
4. Рентгенография области турецкого седла — обычно норма, иногда выявляются признаки повышения давления внутри турецкого седла: истончение стенок, **гиперостоз** задних клиновидных отростков, отклонение спинки кзади, декальцинация дна турецкого **седла**. На **краниограммах** определяются признаки повышенного внутричерепного давления: пальцевые **вдавливании** в лобной, теменной, височной областях, усиление борозды **менингеальных** сосудов, неровность **внутренней** пластинки лобной кости.
5. Компьютерная томография головного мозга — без патологии.
6. УЗИ и компьютерная томография надпочечников — размеры нормальные.
7. УЗИ яичников — увеличение размеров, признаки **поликистоза**.
8. Лапароскопия — яичники увеличены, миндалевидной или овальной формы с неровной поверхностью, видны кисты диаметром от 0.2 до 2 см, выступающие из-под капсулы. Белочная оболочка яичников утолщена, **склерозирована**, уменьшено количество примордиальных фолликулов, зреющие фолликулы на ранних стадиях подвергаются **кистозной атрезии**.
9. Электроэнцефалография: дезорганизация биоэлектрической активности мозга, **гипоталамическая** дисфункция. **Реоэнцефалография** — затруднение венозного оттока, уменьшение тонуса мозговых сосудов, снижение кровенаполнения мозга.

Течение и прогноз

Установлены 4 типа течения ЮГС (Терещенко И. В.):

1. Регрессирующее течение (у 38% больных).

1. **Прогрессирующее** течение (у **12%** больных), в этих случаях с самого начала течение заболевания тяжелое, все симптомы нарастают, прогрессирует ожирение.
3. Рецидивирующее течение (в **20% случаев**), лечение вначале дает хороший результат, затем под влиянием неблагоприятных факторов (инфекция, стресс, черепно-мозговые травмы, инсоляция, беременность, роды и т.д.) **гипоталамические** нарушения прогрессируют снова.
4. Стабильное течение (у **30%** больных) Стабилизацию симптомов поддерживает инфекция, избыточное питание, нерегулярное лечение.

Известны следующие *исходы ЮГС*:

1. Полное излечение ЮГС, однако скрытая неполноценность **гипоталамических** структур сохраняется и может проявиться при неблагоприятных **ситуациях**.
2. Спонтанное выздоровление — возможно при легких формах ЮГС.
3. У ряда больных после завершения пубертата исчезает симптоматика ЮГС, остается лишь ожирение.
4. **НЦД** по гипертоническому типу.
5. По окончании пубертата сохраняется **нейроэндокринная** форма **гипоталамического** синдрома (головная боль, прогрессирует ожирение, повышается АД, признаки внутричерепной **гипертензии**). У женщин при этом возможно развитие **поликистоза** яичников.
6. Возможно сохранение гинекомастии. Переход в болезнь Иценко-Кушинга отвергается.

Классификация

Наиболее распространена классификация ЮГС И. В. **Каюшевой**.

1.1. По этиологии

1.1.1. **Первичный ЮГС**, развившийся вследствие черепно-мозговых травм, **нейроинфекции**.

1.1.2. **Вторичный ЮГС**, возникший вследствие конституционально-экзогенного ожирения.

1.2. По клиническому варианту:

1.2.1. с преобладание ожирения;

1.2.2. с преобладанием **гиперкортицизма**;

1.2.3. с преобладанием **гиперциркуляторных** расстройств;

1.2.4. с преобладанием герминативных нарушений;

- с **задержкой** полового развития;
- с ускорением полового созревания;

1.2.5. **смешанный** вариант.

Табл. 80. Степени тяжести ЮГС (И. В. Каюшева)

Степень тяжести	Жалобы	Степень ожирения	Внутричерепная гипертензия	Половое развитие	АД	Трофические расстройства	Гормональные нарушения
Легкая	Нет	0-I	Нет	Соответствует норме	Изредка повышено или нормальное	Стрии	Гиперинсулинизм, гиперкортикотропинемия, гиперкортицизм
Средняя	Головная боль, избыточная масса тела	II-III	Выявляется рентгенологически	Ускорено или замедлено	Транзиторная гипертензия	Цианоз, фолликулит, стрии	То же + гиперальдостеронизм, гиперпролактинемия
Тяжелая	Многообразные	III-IV	Выявляется рентгенологически	Резко нарушено поликистоз яичников, гинекомастия	Стойко повышено	Цианоз, фолликулит, облысение, пигментация, стрии	То же + выраженный диспитуитаризм, вторичный гипотиреоз

1.3. По степени тяжести процесса — легкая, средняя, тяжелая формы.

1.4. По течению процесса: прогрессирующее, стабильное, регрессирующее (фаза обострения, фаза **ремиссии**).

1.5. Осложнения: **поликистозная** дегенерация яичников, **миокардиодистрофия**, гинекомастия, артериальная **гипертензия**.

Степени тяжести ЮГС представлены в табл. 80.

Дифференциальный диагноз

Болезнь Иценко-Кушинга

Существует клиническое сходство болезни Иценко-Кушинга и ЮГС (головная боль, ожирение, артериальная гипертензия, стрии, нарушение менструальной функции, повышенное содержание в крови **АКТГ**, увеличенная экскреция с мочой **17-КС**, **17-ОКС**). При болезни Иценко-Кушинга у большинства больных имеется аденома гипофиза, а по мнению некоторых авторов **секретирующая** микроаденома развивается практически у всех больных, но не всегда распознается.

Дифференциальная диагностика ЮГС и болезни Иценко-Кушинга представлена в табл. 81.

Табл. 81. Дифференциальная диагностика ЮГС и болезни Иценко-Кушинга

Признаки	Юношеский гипоталамический синдром	Болезнь Иценко-Кушинга
Возраст	Обычно до 20 лет	Старше 20 лет
Распределение подкожной жировой клетчатки	Равномерное	Диспластическое (в области лица, груди, живота)
Характер полос растяжения на коже	Бледно-розовые, с умеренным цианозом, преимущественно на внутренней поверхности бедер, плеч, в области молочных желез, внизу живота	Багрово-красные с той же локализацией
Развитие скелетных мышц	Нормальное (с учетом физической активности, образа жизни)	Атрофия мышц конечностей и снижение мышечной силы
Гирсутизм	Не выражен	Выражен в различной степени
Рост	Нормальный или ускоренный, часто высокорослость	Нормальный или уменьшен (если заболевание развилось в детстве)
Половое развитие	У большинства мальчиков и юношей нормальное, нормальная половая функция. У девочек часто нарушение менструального цикла, часто поликистоз яичников	Снижение полового влечения у мужчин и женщин, у мужчин — импотенция, атрофия яичек, у юношей и детей — гипоплазия яичек, плохо выражены вторичные признаки, у женщин — аменорея
Состояние грудных желез	Гинекомастия у юношей, иногда гипермастия у девушек	Атрофия грудных желез у женщин
Боли в костях, остеопороз	Нет	Характерно
Артериальная гипертензия	Нет или небольшая, транзиторная	Почти постоянная, нередко выраженная
Выявление аденомы гипофиза (ядерно-магнитный резонанс, компьютерная томография, Rtg-графия области турецкого седла)	Нет	Характерно
Суточная экскреция с мочой 17-ОКС, 17-КС	Нормальная	Увеличена
Малая дексаметазоновая проба*	Положительная	Отрицательная
Уровень в крови кортикотропина	Обычно верхняя граница нормы или очень незначительно повышен	Значительно повышен

* — Малая дексаметазоновая проба: после определения фонового уровня кортизола в крови и экскреции 17-ОКС с мочой назначают дексаметазон внутрь по 0,5 мг 4 раза в день в течение 2 суток, затем снова определяют кортизол в крови и суточную экскрецию 17-ОКС. При ЮГС показатели снижаются на 50% и более (положительная проба), при болезни Иценко-Кушинга снижение менее, чем на 50% (отрицательная проба).

Алиментарно-конституциональное ожирение

В отличие от ЮГС, для алиментарно-конституционального ожирения характерны: отсутствие стрий (для ЮГС характерны розовые стрии), замедленное половое развитие (при ЮГС — ускорен-

ное), более закономерная и более выраженная артериальная **гипертензия**, нормальный и замедленный рост (при ЮГС — **высокорослость**), отсутствуют явления внутричерепной **гипертензии** (при ЮГС они нередко встречаются).

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Динамика массы тела, индекса Кетле (масса тела в кг/(рост в м)²).
3. БАК: содержание холестерина, **триглицеридов**, **липопротеинов**, общего белка, белковых фракций, **аминотрансфераз**, глюкозы (при нормальной гликемии проводится тест на толерантность к глюкозе — см. гл. «Сахарный **диабет**»).
4. Определение содержания в крови **кортикотропина**, **тиреотропина**, **гонадотропинов**, **пролактина**, тестостерона, **эстрадиола**, **кортизола**, Т₃, Т₄, прогестерона.
5. Компьютерная **или** магнитно-резонансная томография головного мозга и надпочечников. При невозможности выполнения — рентгенография области турецкого седла, УЗИ надпочечников.
6. УЗИ щитовидной железы, яичников, если необходимо — лапароскопия (для подтверждения диагноза **поликистоза** яичников).
7. Консультация **нейроофтальмолога** (поля зрения, глазное дно), гинеколога.

Пример оформления диагноза

1. Юношеский **гипоталамический** синдром, средняя степень **тяжести**, прогрессирующее течение, ожирение III ст., **транзиторная** артериальная **гипертензия**, **миокардиодистрофия**, **НП**, **гиперпролактинемия**.
2. **Юношеский** гипоталамический синдром, легкая форма, регрессирующее течение, ожирение I ст.

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

Болезнь **Иценко-Кушинга** — **гипоталамо-гипофизарное** заболевание, характеризующееся избыточной секрецией кортикотропина и последующей двусторонней гиперплазией надпочечников и их гиперфункцией (**гиперкортицизмом**).

Заболевание чаще встречается у женщин, преимущественно в возрасте 20–50 лет.

Синдром **гиперкортицизма** включает ряд заболеваний, сопровождающихся избыточной секрецией стероидных гормонов корой надпочечников.

Классификация гиперкортицизма

(Н. И. Марова и соавт., 1992)

1. Эндогенный гиперкортицизм.
 - 1.1. **Болезнь Иценко-Кушинга гипоталамо-гипофизарного генеза**, опухоль гипофиза.
 - 1.2. Синдром Иценко-Кушинга — опухоль коры надпочечников — **кортикостерома, кортикобластома**; юношеская **дисплазия** коры надпочечников — заболевание **первично-надпочечникового генеза**.
 - 1.3. **АКТГ-эктопированный** синдром — опухоли **бронхов**, поджелудочной железы, тимуса, печени, кишечника, яичников, **секретирующие АКТГ** или **кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин)** или подобные **субстанции**.
2. Экзогенный гиперкортицизм.
Длительное введение синтетических **кортикостероидов** — **ятрогенный** синдром Иценко-Кушинга.
3. Функциональный гиперкортицизм.
 - 3.1. Пубертатно-юношеский **диспитуитаризм** (юношеский **гипоталамический** синдром).
 - 3.2. **Гипоталамический** синдром.
 - 3.3. Беременность.
 - 3.4. Ожирение.
 - 3.5. Сахарный диабет.
 - 3.6. Алкоголизм.
 - 3.7. Заболевания печени.

Из классификации гиперкортицизма видно, что болезнь Иценко-Кушинга относится к группе эндогенного гиперкортицизма.

Этиология

Этиология окончательно не установлена. Предрасполагающими факторами являются черепно-мозговые травмы, сотрясения головного мозга, энцефалиты, арахноидиты, роды и беременность.

В большинстве случаев при болезни Иценко-Кушинга имеется **базофильная** аденома гипофиза. Среди всех аденом гипофиза **90%** составляют микроаденомы, **10%** — макроаденомы. У некоторых больных аденома гипофиза не выявляется, а имеется лишь гиперплазия **базофильных** клеток гипофиза, продуцирующих **кортикотропин**.

Патогенез

В основе патогенеза болезни Иценко-Кушинга лежит ослабление **нейромедиаторного гипоталамического** контроля за секрецией **кортиколиберина** (снижение **дофаминергической** и повышение **серотонинергической** активности).

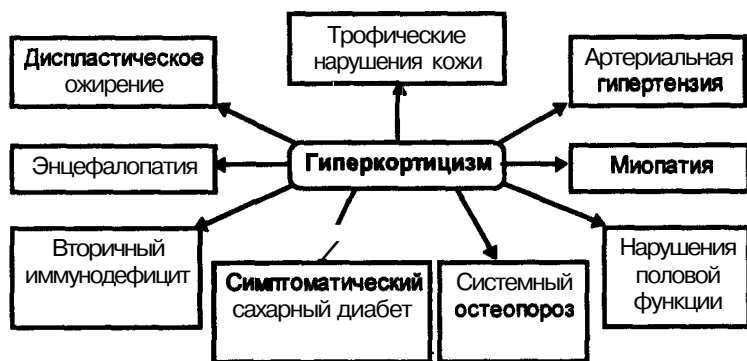


Рис. 19. **Клинические синдромы, обусловленные гиперкортицизмом** (Я. И. Марова и соавт., 1992).

В результате нарушаются суточный ритм секреции кортиколиберина и механизм обратной **регуляции** его продукции. Секреция кортиколиберина становится повышенной постоянно, что вызывает гиперсекрецию **кортикотропина** передней долей гипофиза. Это приводит к развитию аденомы или гиперплазии гипофиза. Гиперсекреция кортикотропина вызывает двустороннюю гиперплазию коры надпочечников и повышение секреции **кортикостероидных** гормонов. Таким образом, развивается **гиперкортицизм**, обуславливающий развитие всей клинической симптоматики (рис. 19).

Клиническая картина

1. **Жалобы при болезни Иценко-Кушинга** весьма характерны:

- изменение внешности;
- развитие ожирения;
- выраженная общая и мышечная слабость;
- появление красных полос растяжения на коже живота, груди, бедер;
- сухость кожи;
- выпадение волос на голове;
- избыточное оволосение на лице и теле;
- снижение либидо и потенции у мужчин;
- нарушение менструального цикла у женщин;
- боли в костях позвоночника;
- нарушение сна, головные боли;
- жажда (при развитии сахарного диабета).

2. Данные *осмотра* имеют большое диагностическое значение. **Патогномоничны** следующие проявления заболевания:
- **диспластическое** перераспределение подкожной жировой клетчатки с избыточным отложением в области плечевого пояса, груди, живота, шейного отдела позвоночника («климактерический горбик»), лица («лунообразное» круглое лицо), при этом руки и ноги остаются относительно тонкими, ягодицы — уплощенными;
 - сухость, **истонченность**, **«мраморность»** кожи, гнойничковые высыпания различной локализации;
 - лицо багрово-красное, у женщин отмечается избыточный рост волос на лице («усы», «борода», «бакенбарды»), угревая и гнойничковая сыпь;
 - **стрии** — широкие полосы растяжения красновато-фиолетового, багрового цвета в подмышечных впадинах, в области грудных желез, бедер, нижних и боковых отделов живота;
 - **петехии** и кровоподтеки на коже плеч, предплечий, на передней поверхности голеней;
 - выпадение волос на голове у женщин и мужчин; избыточный рост волос у женщин в области бедер, голеней;
 - уменьшение выраженности вторичных половых признаков у мужчин;
 - гинекомастия у мужчин;
 - снижение тонуса и силы мышц, их атрофия.

Изложенная симптоматика, выявляемая при осмотре, обусловлена избытком **глюкокортикоидных** гормонов и их **катаболическим** эффектом, что выражается в атрофии кожи и мышц. Гипертрихоз у женщин в области лица, голеней, бедер и выпадение волос на голове обусловлены избытком **андрогенов надпочечникового** происхождения.

3. *Состояние сердечно-сосудистой системы.* Избыток **глюкокортикоидов**, **гипернатриемия** способствуют развитию артериальной **гипертензии** (АД может **колебаться** от 150/110 до 240/160 мм **рт.ст.**). После наложения манжетки тонометра появляются петехии. Артериальная **гипертензия** вызывает головные боли, головокружения, снижение зрения, гипертрофию левого желудочка. Избыток **глюкокортикоидов** и дефицит калия вызывают развитие стероидной **кардиопатии**, что проявляется ослаблением I тона в области верхушки сердца, негромким систолическим шумом над всеми точками **аускультации**. За счет артериальной гипертензии выслушивается акцент II тона над аортой. Выраженная **кардиопатия** может привести к развитию различных стадий недостаточности кровообращения. ЭКГ изменения характеризуются снижением амплитуды зубца Т, смещением интервала **ST** книзу от изолинии в ряде отведений.

4. *Состояние системы органов дыхания.* Больные предрасположены к развитию **бронхита**, пневмонии в связи со снижением активности иммунной системы (вторичный иммунодефицит).
5. *Состояние системы органов пищеварения.* У больных часто наблюдаются гингивит, кариес, развивается хронический гастрит с повышением секреторной функции, возможно развитие «стероидных» язв желудка и **12-перстной** кишки. При тяжелой форме заболевания возможно увеличение печени и изменение ее **функциональной** способности.
6. *Состояние мочевыделительной системы.* Возможно развитие мочекаменной болезни, **отхождение** мелких конкрементов при мочеиспусканиях. Появление мочекаменной болезни обусловлено **гиперкальциемией** и **кальциурией** (в связи с нарушением баланса **кальцийрегулирующих** гормонов в крови и **остеопорозом**). В связи с развитием мочекаменной болезни и вторичного иммунодефицита часто возникает хронический пиелонефрит.
7. *Половая система.* У женщин часто развиваются колпит, гипоплазия матки, наступает аменорея. У мужчин наблюдается гинекомастия, изменение консистенции и уменьшение размеров яичек, предстательной железы, развивается половая слабость. Указанные изменения обусловлены **гиперкортицизмом**, высоким уровнем **кортизола** в крови, у женщин — увеличением содержания **андрогенов**, у мужчин — повышением содержания **эстрогенов** и снижением продукции тестостерона.
8. *Костно-суставная система.* Основным характерным признаком поражения **костно-суставной** системы является стероидный **остеопороз**. В первую очередь поражается позвоночник, что проявляется болями, патологическими переломами, снижением роста. Характерны также боли в других костях и суставах.

Данные лабораторных исследований

1. ОАК: повышение уровня гемоглобина, **эритроцитоз**, лейкоцитоз преимущественно за счет увеличения количества **сегментоядерных нейтрофилов**, **лимфопения**, **эозинопения**, **палочкоядерный** сдвиг лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ.
2. ОАМ: реакция чаще щелочная, **глюкозурия**, **протеинурия**, **лейкоцитурия**, **трипельфосфатурия**.
3. БАК: **гипокалиемия**, **гипернатриемия**, умеренная **гиперхолестеринемия**, повышение уровня общего и ионизированного кальция, активности щелочной **фосфатазы**, **аланиновой** и **аспарагиновой аминотрансфераз**, повышение содержания **β -липопротеинов**, **триглицеридов**, высокий **протромбиновый** индекс, снижение общего количества белка, **гиперфосфатемия**.
4. ИИ крови: уменьшение концентрации **IgM** и **IgG**, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, абсолютного числа Т-

лимфоцитов, содержания сывороточного и лейкоцитарного интерферона.

5. Данные исследования уровня гормонов в крови:

- **гипоталамо-гипофизарная** система: повышение секреции кортиколиберина, эндорфинов, **кортикотропина**, **меланоцито-стимулирующего** гормона, **пролактина**, снижение содержания в крови **соматотропина**, **гонадотропинов**;
- **гипофизарно-надпочечниковая** система: повышение уровня в крови кортикотропина, **кортизола**, **кортикостерона** утром (в 7-9 ч) и вечером (в 22-24 ч) — т.е. извращение суточного ритма секреции кортикотропина и кортизола. Содержание **альдостерона** может быть увеличено. Повышение суточной экскреции с мочой **17-ОКС**, **17-КС**, **дегидроэпиандростерона**;
- **гипофизарно-гонадная** система: снижение содержания в крови гонадотропинов, тестостерона у мужчин, **эстрадиола** — у женщин, повышение содержания тестостерона в крови у женщин;
- **кальцийрегулирующие** гормоны — повышение содержания в крови **паратгормона**, снижение — **кальцитонина**;
- функциональные тесты.

«Большая проба» с **дексаметазоном**: препарат принимают по 2 мг через 6 ч в течение 2 суток, определяют суточную экскрецию с мочой свободного кортизола и 17-ОКС и сравнивают результаты с величинами до пробы. При болезни Иценко-Кушинга экскреция свободного кортизола и 17-ОКС с мочой снижается по сравнению с исходной на 50% и более (принцип обратной связи сохранен при применении **дексаметазона** в суточной дозе 8 мг; при применении суточной дозы 2 мг подавление не происходит). При **кортикостероме** (синдроме Иценко-Кушинга) подавление избыточной секреции кортизола не происходит даже при суточной дозе дексаметазона 8 мг (**кортикостерома** обладает способностью к автономной гиперсекреции кортизола) и суточная экскреция 17-ОКС и свободного кортизола не снижается.

Проба со стимуляцией коры надпочечников **синактеном-депо (АКТГ)** применяется в двух модификациях. Малый тест проводится следующим образом: в 8 ч утра вводят 250 **мкг синактена** внутримышечно и через 30 и 60 мин определяют содержание кортизола или 17-ОКС в крови. В норме и при болезни Иценко-Кушинга содержание в **крови** кортизола и 17-ОКС возрастает в 2 и более раз, при кортикостероме — нет. Большой тест проводят при отсутствии ответа на малый тест. В 8 ч утра вводят 1 мг **синактена-депо** внутримышечно и определяют содержание в крови кортизола и 17-ОКС через 1, 4, 6, 8, 24 ч. При болезни **Иценко-Кушинга** величины этих показателей увеличиваются, при кортикостероме — нет.

Данные инструментальных исследований

1. ЭКГ: признаки **гипокалиемии**, гипертрофии миокарда левого желудочка.
2. УЗИ надпочечников: диффузное или **диффузно-узелковое** увеличение надпочечников (более 3 см по **высоте**).
3. УЗИ почек и органов брюшной полости: признаки хронического пиелонефрита, жирового **гепатоза**, липоматоза поджелудочной железы, конкременты в почках.
4. Компьютерная и магнитно-резонансная томография надпочечников: **диффузная** или **диффузно-узелковая** гиперплазия надпочечников.
5. Радиоиммунное сканирование надпочечников: двустороннее повышение поглощения надпочечниками **Йод-холестерола**.
6. Визуализация гипофиза с помощью краниографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.
На **краниограмме** выявляется остеопороз костей черепа и спинки турецкого седла, признаки внутричерепной **гипертензии**, у 19-20% больных — увеличение размеров турецкого седла, что свидетельствует об аденоме гипофиза.
С помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии у 60-65% больных выявляется аденома гипофиза, которая в 10% случаев расположена **экстраселлярно**. Возможно наличие признаков повышения внутричерепного давления.
7. **Нейрофтальмологическое** исследование: сужение полей зрения (при наличии аденомы гипофиза), явления застоя на глазном дне, гипертоническая **ангиопатия**.
8. Рентгенологическое исследование костей: остеопороз костей аксиального скелета (у 95% больных), периферических отделов (у 55% больных), асептический некроз головок бедренных костей у отдельных больных. При тяжелой форме болезни — компрессионные переломы тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника.
9. **Денситометрия** костей — выявляет ранние признаки **остеопороза** (см. гл. «Остеопороз»).

Степени тяжести болезни Иценко-Кушинга

(Н. И. Марова и соавт., 1992)

- Легкая степень — наблюдается сочетание 3-4 и более характерных для **гиперкортицизма синдромов**.
- Средняя степень — развиваются почти все проявления заболевания, однако без осложнений со стороны **сердечно-сосудистой**, костной, иммунной систем.

Тяжелая степень — выраженный синдром **гиперкортицизма** и наличие осложнений: декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности, выраженного **остеопороза**, компрессионных переломов тел **позвонков**, асептического некроза головок бедренных костей, переломов ребер, **нагноительных** процессов. При наличии стероидного психоза диагностируется тяжелая форма болезни **Иценко-Кушинга**.

Дифференциальный диагноз

В табл. 82 представлена дифференциальная **диагностика** болезни **Иценко-Кушинга** и **кортикостеромы** (Н. И. Марова и соавт., 1992).

Табл. 82. Дифференциальная диагностика болезни Иценко-Кушинга и кортикостеромы

Признаки	Болезнь Иценко-Кушинга	Синдром Иценко-Кушинга (кортикостерома)
Клинические проявления гиперкортицизма	Выражены	Выражены
Возраст больных	20-40 лет	20-50 лет
Меланодермия	Слабая, встречается редко	Отсутствует
Уровень кортикотропина в крови	До 200 пг/мл (резко увеличен)	Резко снижен или не определяется
Уровень кортизола в крови	Увеличен в 2-3 раза	Увеличен в 2-3 раза
Большая дексаметазоновая проба	Положительная	Отрицательная
Проба с кортикотропином	Положительная	Отрицательная
Радиоизотопное сканирование надпочечников	Повышение накопления изотопа в обоих надпочечниках	Повышение накопления изотопа в одном надпочечнике, где имеется опухоль
УЗИ надпочечников	Двустороннее увеличение надпочечников	Объемное образование в области одного надпочечника
Компьютерная томография надпочечников	Деформация и увеличение надпочечников по длине более 3 см и по плотности более 16 Н	Дополнительное образование в проекции одного из надпочечников плотностью более 30 Н
Компьютерная томография гипофиза	В 65% случаев микroadенома в области турецкого седла	Патологии гипофиза не выявляется

Дифференциальная **диагностика** болезни Иценко-Кушинга и юношеского гипоталамического синдрома приведена в гл. «Юношеский **гипоталамический** синдром».

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. БАК: определение содержания калия, натрия, глюкозы, холестерина, **триглицеридов, липопротеинов**, кальция.
3. Определение суточной экскреции с мочой натрия, калия, кальция, **17-ОКС, 17-КС**, свободного **кортизола**.
4. ИИ крови: содержание В- и **Т-лимфоцитов**, иммуноглобулинов.
5. Определение содержания в крови **кортикотропина**, кортизола, **гонадотропинов, пролактина**, тестостерона, **эстрадиола**.
6. Проведение большого **дексаметазонавого** теста, пробы с **синак-теном (АКТГ)**.
7. Компьютерная томография головного мозга.
8. Консультация окулиста: исследование полей зрения, остроты зрения; глазного дна.
9. УЗИ надпочечников.
10. Радиоизотопное сканирование надпочечников.
11. Компьютерная томография надпочечников.
12. Рентгенография поясничного и грудного отделов позвоночника.
13. **Денситометрия** костей (диагностика остеопороза).

Примеры формулировки диагноза

1. Болезнь **Иценко-Кушинга**, легкая степень, **торпидное** течение.
2. Болезнь Иценко-Кушинга, тяжелая форма, **прогрессирующее** течение, ожирение IV степени; стероидный сахарный диабет средней степени; **остеопороз** позвоночника и костей таза; **гипокалиемическая миопатия**.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Гиперпролактинемический синдром — характерный клинический **симптомокомплекс**, развивающийся вследствие длительного повышения секреции **пролактина**.

Пролактин — гормон полипептидной природы, продуцируемый **аденогипофизом**. Он состоит из 199 аминокислот. Установлено, что в крови здоровых людей и больных с **гиперпролактинемией** присутствуют две формы пролактина: 90% суммарного **иммуноре-активного** пролактина представлено **пролактином** с молекулярной массой около 23 кД и около 10% — пролактином с молекулярной массой более 100 кД (**макропролактин**).

В настоящее время установлено, что **пролактин секретируется** не только в гипофизе. **Внегипофизарными** источниками пролактина являются:

- эндометрий, переходящий в **децидуальное** состояние под влиянием прогестерона; секреция **пролактина** эндометрием имеет свою самостоятельную систему регуляции. Пик его секреции нарастает к середине беременности, к концу беременности секреция пролактина эндометрием снижается. Предполагается, что **пролактин, секретируемый** эндометрием, участвует в **осморегуляции**. Нарушение его секреции приводит к нарушению продукции **амниотической** жидкости и ее солевого состава. Кроме того, **эндометриальный** пролактин препятствует развитию иммунологического конфликта между организмом матери и плода;
- клетки иммунной системы (практически все, но преимущественно **Т-лимфоциты**), они имеют не только ген продукции пролактина, но и рецепторы к нему. Молекулы рецептора пролактина относятся к семейству рецепторов **клеток**, участвующих в кроветворении (семейство ростовых факторов). Можно считать, что пролактин является **иммуномодулятором**.

Биологическое действие пролактина у женщин. В женском организме пролактин осуществляет следующие функции:

- стимулирует рост молочных желез (вместе с эстрогенами, а во время беременности вместе с **хорионическим соматомаммотропином** или плацентарным **лактогеном**);
- стимулирует образование молока в молочных железах;
- поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона;
- регулирует секрецию **надпочечниковых андрогенов** (стимулирует их продукцию);
- оказывает отчетливое влияние на поведение, стимулирует родительские реакции, материнский инстинкт (синдром «материнской **любви**»);
- способствует росту сальных желез и внутренних органов.

Биологические эффекты пролактина в мужском организме:

- потенцирует действие **лютеинизирующего** и **фолликулостимулирующего** гормонов на поддержание сперматогенеза;
- усиливает обменные процессы в яичках и увеличивает их массу;
- усиливает образование энергии и метаболические процессы в **сперматозоидах**, регулируя таким образом подвижность сперматозоидов и сперматогенез;
- стимулирует образование секрета предстательной железы; предстательная железа выделяет пролактин, содержание которого в эякуляте **выше**, чем в крови;
- путем **взаимодействия** с рецепторами к **пролактину** в клетках **Лейдига** регулирует в них синтез тестостерона.

Кроме указанных **пролактину** присущи также *метаболические эффекты*:

- стимулирует анаболические реакции;
- обладает **жиромобилизующим** эффектом (стимулирует распад жиров до **неэстерифицированных** жирных кислот и **триглицеридов**);
- увеличивает образование **хондроитинсульфата** в хрящах;
- повышает образование **соматомедина** в печени;
- стимулирует **β_1 -адренорецепторы** миокарда.

Регуляция секреции пролактина. Секреция пролактина регулируется гипоталамусом с помощью дофамина. Нейроны гипоталамуса вырабатывают дофамин, который поступает в портальную систему гипофиза, доставляется в переднюю долю и здесь оказывает **ингибирующее** влияние на **лактофоры**, тормозя секрецию пролактина. На **лактофорах** есть рецепторы к дофамину **D₂**, через которые он оказывает свое действие. При высокой секреции пролактина стимулируется продукция в гипоталамусе дофамина и секреция пролактина снижается. При снижении содержания пролактина в крови продукция дофамина в гипоталамусе уменьшается, **ингибирующее** его влияние на **аденогипофиз снижается**, продукция пролактина увеличивается. Таким образом, регуляция образования пролактина осуществляется по принципу обратной связи.

Кроме того, предполагается существование в гипоталамусе **пролактолиберина**, стимулирующего секрецию пролактина, и **пролактостатина**, ингибирующего продукцию пролактина **аденогипофизом**. Возможно, **пролактостатином** является дофамин. Продукцию пролактина стимулируют также **тиреолиберин** и **вазоактивный интестинальный полипептид**.

Секрецию пролактина стимулируют также беременность, лактация, сон, стрессовые ситуации, раздражение соска молочных желез, эстрогены, гипогликемия, некоторые лекарственные вещества (**церукал**, резерпин и др.).

Пролактин имеет суточный ритм секреции, описано около 14 пиков его секреции, наибольшая секреция наблюдается с 2 ч ночи до 6 ч утра, в 13 ч и с 15 до 16-17 ч. Особенно большая секреция пролактина наблюдается во время ночного сна.

Этиология

Этиология **гиперпролактинемического** синдрома отражена в классификации И. И. Дедова и Г. А. Мельниченко (1985) (табл. 83).

Табл. 83. Классификация синдрома гиперпролактинемии
(И. И. Дедова и Г. А. Мельниченко, 1985, с изменениями)

Первичный синдром гиперпролактинемии	Вторичный синдром гиперпролактинемии (симптоматический)
1. Синдром ГП как самостоятельное заболевание • идиопатические гипоталамические нарушения • аденомы гипофиза: ○ микро- и макропролактиномы ○ пролактиномы в сочетании с аденомами в других эндокринных железах; • синдром ГП на фоне хронической внутричерепной гипертензии и синдрома пустого «турецкого седла» 2. Синдром ГП в сочетании с другими заболеваниями гипоталамо-гипофизарной зоны • акромегалия • болезнь Иценко-Кушинга • гормонально неактивные новообразования гипоталамо-гипофизарной области, перерезка ножки гипофиза	1. При поражении периферических эндокринных желез • первичный гипотиреоз • эстрогенпродуцирующие опухоли • синдром Штейна-Левенталя (склерокистоз яичников) • врожденная дисфункция коры надпочечников • надпочечниковая недостаточность 2. Ятрогенные формы, обусловленные применением контрацептивов, нейролептиков (хлорпромазин, бутирофенон, пимозид); антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин); антигипертензивных средств (α-метилдофа, резерпин и др.), гормонов (эстрогены, тиреолиберин, кальцитонин); опиатов (морфин); прочих лекарственных средств (метоклопрамид, церукал, циметидин, сульпирид, андрокур и др.) 3. Нейрогенные нарушения 4. Печеночная и почечная недостаточность 5. Внегипофизарные опухоли, продуцирующие пролактин (рак легких у мужчин, гипернефрома) 6. Хронический простатит 7. Эндометриоз, мастопатия

Патогенез

В основе первичного синдрома гиперпролактинемии лежит снижение или отсутствие **ингибирующего** влияния гипоталамуса на секрецию **пролактина**, что приводит вначале к гиперплазии **пролактофоров аденогипофиза**, а затем к развитию микро- и **макропролактином** гипофиза.

Патогенез вторичных гиперпролактинемии различен в зависимости от этиологических факторов. При первичном гипотиреозе увеличивается секреция **тиреолиберина**, что приводит к гиперпродукции пролактина. При врожденной гиперплазии коры надпочечников и **поликистозе** яичников накапливаются предшественники **андрогенов**, что стимулирует синтез пролактина. **Гиперэстрогения**, возникающая при **эстрогенпродуцирующих** опухолях, болезнях печени, приеме **пероральных** контрацептивов также стимулирует секрецию пролактина. Применение **трициклических** нейролептиков, **сульпирида**, **резерпина** и других препаратов истощает запасы **катехоламинов**, прежде всего дофамина в центральной нервной системе, что приводит к гиперсекреции пролактина.

Хроническая **гиперпролактинемия** нарушает **циклическое** выделение **гонадотропинов**, уменьшает частоту и амплитуду пиков

секреции **лютеинизирующего** гормона, ингибирует действие **гонадотропинов** на половые железы, что вызывает развитие **синдрома гипогонадизма**.

Клиническая картина

Клинические проявления **гиперпролактинемии** у женщин

1. Нарушения менструального цикла в виде следующих вариантов (И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, 1995):
 - отсутствие первой менструации;
 - недостаточность функции желтого тела;
 - укороченная **лютеиновая** фаза;
 - **ановуляторные** циклы;
 - **опсоменорея**;
 - **олигоменорея**;
 - аменорея;
 - **менометроррагия** (наблюдается редко, иногда предшествует наступлению аменореи).
2. Бесплодие, как первичное, так и вторичное.
3. Выделения из молочных желез **различной** степени **выраженности** (**галакторея** бывает от обильной спонтанной до **единичных** капель при надавливании на молочные железы).
Степень **галактореи** оценивают следующим образом:
 - ± непостоянная галакторея;
 - + единичные капли при надавливании;
 - ++ струя или обильные капли при несильном надавливании;
 - +++ **спонтанное** отделение молока.Иногда галакторея отсутствует даже при выраженной **гиперпролактинемии**.
4. Головные боли, головокружения, приступы мигрени возможны как при наличии аденомы, так и при ее отсутствии.
5. При **макропролактинеме** возможно снижение остроты и ограничение полей зрения в связи со **сдавлением** перекреста зрительных нервов, однако **это** бывает нечасто.
6. Нарушение половой функции. У **большинства** женщин снижено либидо, отсутствует оргазм, наблюдается **фригидность**.
7. У 60% больных отмечается ожирение, возможен избыточный рост волос на лице, вокруг сосков, по белой линии **живота**.
8. Гинекологическое исследование выявляет гипоплазию **матки**, отсутствие симптомов «зрачка» и «натяжения» слизи.

Следует обратить внимание на то, что возможны случаи **гиперпролактинемии** без клинических проявлений. Это может быть обусловлено высокомолекулярным пулом **пролактина**, **активность** которого ниже, чем низкомолекулярного. При наличии **высокомо-**

лекулярного пролактина в крови к нему **вырабатываются** антитела, которые его **связывают**, он с меньшей скоростью выводится из организма и, кроме **того**, исключается из регуляции по принципу обратной связи.

Клинические проявления гиперпролактинемии у мужчин

Наиболее частой причиной гиперпролактинемии у мужчин является **макропролактинома**.

Основные клинические проявления гиперпролактинемии следующие:

- отсутствие полового влечения;
- снижение выраженности или отсутствие спонтанных утренних **эрекций**;
- головные боли;
- **гипогонадизм**;
- половой акт не сопровождается эякуляцией и оргазмом;
- развивается ожирение по женскому типу;
- бесплодие (в семенной жидкости мало сперматозоидов, они недостаточно активны, неполноценны);
- истинная гинекомастия наблюдается у **15%** больных;
- **галакторея** — у **0.5%** больных.

При развитии синдрома гиперпролактинемии в **препубертатном** периоде характерны евнухоидизм (высокий рост с непропорционально длинными руками и ногами, широкий таз, ожирение по женскому типу), отсутствие вторичных половых признаков, отсутствие **libido sexualis** (синдром непробуждения **libido**), половое **недоразвитие**. Яички **гипоплазированы**, но не настолько, как это бывает при истинном **гипогонадизме**.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

1. ОА крови и мочи без существенных изменений.
2. БАК обычно без **отклонений** от нормы, однако может быть повышен уровень глюкозы (**контринсулярный** эффект пролактина) и **неэстерифицированных** жирных кислот.
3. Определение содержания в крови пролактина — основной метод диагностики **гиперпролактинемического** синдрома.

Содержание пролактина в сыворотке крови здоровых женщин не превышает **20 мг/мл** (600 МЕ/л); у мужчин — **13-15 мг/мл** (450 МЕ/л).

При синдроме гиперпролактинемии содержание пролактина значительно повышается. При повышении уровня пролактина до **1000 МЕ/л** рекомендуется для достоверности 3-5-кратное исследование, при уровне пролактина более **3000 МЕ/л** информативно даже однократное определение.

Медикаментозные диагностические тесты

3.1. Проба с **тиреолиберином (рифатироином)** — внутривенно вводят 200–500 **мкг тиреолиберина**, кровь на содержание **пролактина** берут до введения (натощак), а затем на 15, 30, 60, 120-й минутах. В норме максимальная секреция **пролактина** в ответ на стимуляцию тиреолиберином наблюдается на 15–30-й минутах, содержание пролактина в 4–10 раз превышает исходный уровень. При **гиперпролактинемии** неопухолевого **геза** пик выделения пролактина может быть нормальным или сниженным. При наличии **пролактиномы** реакция повышения выделения пролактина снижена или отсутствует.

3.2. Проба с **метоклопрамидом (церукалом)**. **Метоклопрамид** является антагонистом дофамина и стимулирует секрецию пролактина. Препарат вводят внутривенно в дозе 10 **мг** (2 мл) и берут кровь из вены до введения и на 15, 30, 60, 120-й минутах или применяют внутрь в дозе 120 мг и затем берут кровь из вены каждые 30 минут в течение 4-х часов. В норме максимальное содержание пролактина в ходе пробы превышает исходное в 10–15 раз. При **пролактиноме** значительного увеличения секреции пролактина не происходит.

Очень важно определять суточный ритм секреции пролактина, при пролактиноме наблюдается монотонное повышение секреции пролактина, суточный ритм исчезает.

4. **Рентгенография черепа**. Обращается внимание на признаки повышения внутричерепного давления (**гиперпневматизация** пазух основной кости, пальцевые **вдавления**, усиление сосудистого рисунка) и состояние турецкого седла.

Состояние турецкого седла оценивается по критериям **А. И. Бахмана** и **Л. Е. Кирпатовской** (1982). Нормальные размеры турецкого седла: сагиттальный — 12–15 мм, вертикальный — 8–9 мм. Интактное турецкое седло может наблюдаться при **идиопатической гиперпролактинемии** или микроаденоме до 2–3 мм в диаметре. При микроаденоме до 10 мм в диаметре наблюдается **двухконтурность** дна турецкого седла, **остеопороз**, отклонение спинки при сохраненных размерах турецкого седла. При макроаденомах наблюдается увеличение размеров турецкого седла.

Уменьшение размеров турецкого седла наблюдается при синдроме «пустого» турецкого седла, также вызывающем **гиперпролактинемию**. В происхождении «пустого» турецкого седла играют роль два фактора:

- недостаточность диафрагмы входа турецкого седла;
- повышение внутричерепного давления.

Вследствие этих факторов **субарахноидальное** пространство внедряется в **интерселлярную** область, в ней резко повышается давление, гипофиз уменьшается в объеме, расплывается по

стенке или дну **турецкого седла**. Постепенно стенки турецкого седла повреждаются, истончаются.

5. Компьютерная и магнитно-резонансная томография черепа при наличии **пролактиномы** выявляют изменения плотности гипофиза, увеличение его размеров, отклонение ножки гипофиза, выбухание диафрагмы седла.

Магнитно-резонансная томография головного мозга также является достоверным методом диагностики синдрома «пустого» турецкого седла.

6. **Нейроофтальмологическое** исследование при наличии **макропролактиномы** выявляет сужение полей зрения, возможны явления застоя в области соска зрительного нерва.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. БАК: содержание холестерина, **триглицеридов, липопротеинов, глюкозы**.
3. Определение содержания **пролактина** в крови натощак и в течение суток, проведение диагностических проб с **тиреoliberином, метоклопрамидом**.
4. Определение содержания в крови тироксина, **трийодтиронина, тиреотропина, эстрадиола**, тестостерона, гонадотропинов, кортизола.
5. **УЗИ** щитовидной железы, яичников, матки, надпочечников, предстательной железы.
6. Консультация гинеколога.
7. Консультация уролога (исключение хронического простатита).
8. Рентгенография черепа и области турецкого седла.
9. Компьютерная и магнитно-резонансная томография черепа.
10. Нейроофтальмологическое исследование: определение полей и остроты зрения, офтальмоскопия.
11. Исследование легких, печени, **желудочнокишечного** тракта, почек, предстательной железы для исключения **вторичной гиперпролактинемии**.

Болезни надпочечников

Основные сведения о гормонах и регуляции функции надпочечников

Надпочечники — **парная** эндокринная железа, состоящая из коркового и мозгового вещества.

Каждый надпочечник имеет размеры 40 × 20 × 30 мм и массу около 5-7 г.

На долю коры приходится **80%** массы и объема надпочечника.

В коре надпочечника выделяют три зоны: **клубочковую** (прилегает к капсуле надпочечника), пучковую и сетчатую (граничит с мозговым веществом).

Клубочковая зона	— продуцирует минералокортикоиды (важнейшим является альдостерон).
Пучковая зона	— продуцирует глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон).
Сетчатая зона	— продуцирует половые гормоны (андрогены, эстрогены , небольшое количество прогестерона).
Мозговой слой	— содержит хромаффинные клетки , продуцирующие катехоламины (адреналин и норадреналин).

Глюкокортикоидные гормоны

Глюкокортикоидные гормоны вырабатываются в пучковой зоне коры надпочечников. К **глюкокортикоидным** гормонам относятся кортизол, кортизон, кортикостерон, **11-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон**. Важнейшим и наиболее активным является **кортизол**. Он **секретируется** надпочечниками в количестве 18-20 **мг** в сутки.

Поступающий в кровообращение кортизол связывается с **α₂-глобулином (транскортином)**, который вырабатывается в печени. Более 95% **кортизола** крови связано с транскортином и находится в постоянном равновесии со свободной фракцией гормона, осуществляющей биологические эффекты. Эстрогены и **тиреоидные** гормоны повышают содержание **транскортина**. Наряду с этим кортизол связывается также с альбуминами, имеющими меньшее сродство с **кортизолом** по сравнению с транскортином.

Секреция кортизола имеет суточный ритм: наибольшая секреция наблюдается в ранние утренние часы (6-8 ч), в 18-20 ч концентрация в крови в 2-2.5 раза ниже, чем утром.

Физиологические эффекты глюкокортикоидов следующие:

- Влияние на углеводный обмен — **Глюкокортикоиды** повышают концентрацию глюкозы в крови за счет усиления **глюконеогенеза** в печени и снижения утилизации глюкозы на периферии (периферический антагонизм действию инсулина), усиливают **гликогенолиз** через **пермиссивное** влияние на адреналин и **глюкагон**.
- Влияние на жировой обмен — Глюкокортикоиды оказывают двойственное действие. Усиливая процессы **глюконеогенеза** и **гликогенолиза**, повышая уровень глюкозы в крови и, следовательно, секрецию инсулина, они способствуют **липогенезу**. Одновременно с **этим**, оказывая пермиссивное действие на **катехоламины** и гормон роста, они усиливают **липолиз**, повышают содержание в крови жирных кислот. При чрезмерном поступлении в кровь глюкокортикоидов усиливается синтез жира и происходит его перераспределение (преимущественное отложение в области шеи, лица, туловища, живота).
- Влияние на белковый обмен — Для глюкокортикоидов характерен преимущественно **катаболический** эффект, особенно проявляющийся в мышечной ткани. Глюкокортикоиды уменьшают поступление аминокислот в клетку. В печени они стимулируют синтез белка.
- Влияние на минеральный обмен — Глюкокортикоиды обладают небольшим **минералокортикоидным** действием, способствуют реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, уменьшают **реабсорбцию** кальция из **желудочнокишечного** тракта.
- Влияние на костную ткань — Глюкокортикоиды уменьшают секрецию гормона роста, при этом нарушается образование хряща и костной ткани, кальций из костной ткани вымывается в кровь, одновременно повышается экскреция кальция с мочой.
- Влияние на АД — Глюкокортикоиды совместно с **альдостероном**, **катехоламинами** и другими **вазоактивными** пептидами принимают участие в **поддержании** нормального АД, потенцируя влияние **катехоламинов** на стенку сосуда.
- Влияние на систему кроветворения — Глюкокортикоиды стимулируют образование эритроцитов, **нейтрофильных гранулоцитов**, тромбоцитов, уменьшают количество лимфоцитов и **эозинофилов**.

Влияние на желудок	— Глюкокортикоиды способствуют увеличению продукции соляной кислоты и пепсина , уменьшают содержание в слизистой оболочке желудка мукополисахаридов .
Влияние на почки	— Глюкокортикоиды уменьшают чувствительность канальцев почек к вазопрессину , тормозят выделение его в кровь, увеличивая клубочковую фильтрацию и диурез.
Влияние на иммунную систему	— В физиологических количествах глюкокортикоидные гормоны оказывают нормализующее влияние на защитные реакции организма, повышают уровень антител. Большие дозы глюкокортикоидов оказывают катаболическое действие на вилочковую железу, лимфоузлы, селезенку, уменьшая образование антител.
Противовоспалительное действие	— Глюкокортикоиды угнетают все компоненты воспалительной реакции, уменьшают проницаемость капилляров, тормозят экссудацию и миграцию лейкоцитов, снижают фагоцитоз, уменьшают образование соединительной ткани, синтез коллагена.

Регуляция секреции **глюкокортикоидных** гормонов осуществляется двумя механизмами: **гипоталамо-гипофизарным** и механизмом обратной связи.

Гипоталамо-гипофизарный механизм

В гипоталамусе вырабатывается гормон **кортиколиберин**, стимулирующий продукцию **аденогипофизом** **кортикотропина**. Под влиянием кортикотропина активируется продукция **глюкокортикоидов** пучковой зоной коры надпочечников. **Кортикотропин** также стимулирует **меланоциты**, усиливая пигментацию кожи.

Механизм обратной связи

Механизм обратной связи заключается в том, что уровень **глюкокортикоидов** в крови регулирует продукцию **кортиколиберина** и кортикотропина. При снижении в крови содержания **глюкокортикоидов** повышается секреция кортиколиберина и кортикотропина и наоборот. Кортикотропин, как и **кортизол**, имеет суточный ритм секреции (максимум секреции наблюдается в ранние утренние часы, минимум — в 20-24 ч).

Минералокортикоиды

Минералокортикоидными гормонами являются **альдостерон**, **дезоксикортикостерон**, **18-оксикортикостерон**, **18-оксидезоксикортикостерон**. Наиболее активным является **альдостерон**. Он обладает следующими **эффектами**:

Влияние на минеральный обмен	— Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в почечных канальцах, способствует задержке натрия в организме, повышает уровень натрия в крови. Одновременно уменьшает реабсорбцию калия в почечных канальцах, способствует выделению калия из организма и уменьшает его содержание в крови.
Влияние на водный обмен	— Альдостерон задерживает воду в организме, увеличивая реабсорбцию ее в почечных канальцах.
Влияние на артериальное давление	— Альдостерон способствует повышению АД, т.к. под влиянием альдостерона задерживаются натрий и вода в стенках артерий и они становятся повышено чувствительными к сосудосуживающему действию катехоламинов . Кроме того, под влиянием альдостерона увеличивается ОЦК .
Влияние на воспалительный процесс	— Альдостерон стимулирует воспаление .

Производство альдостерона регулируется следующими факторами:

- активностью **ренин-ангиотензиновой** системы;
- концентрацией в крови ионов натрия и калия;
- уровнем **кортикотропина** в крови;
- уровнем **предсердного натрийуретического** гормона в крови.

Ренин-ангиотензиновая система

Для увеличения секреции альдостерона необходимо увеличение продукции ренина. Ренин образуется в **юктагломерулярном** аппарате (ЮГА) почек. Его продукцию увеличивают следующие факторы:

- снижение АД в ЮГА;
- снижение содержания натрия в области плотного пятна (*macula densa*) ЮГА;
- снижение **внутрисосудистого** АД и ОЦК;
- снижение кровотока в почечной артерии.

Под влиянием ренина из **ангиотензиногена** в печени образуется **ангиотензин I**, который под влиянием конвертирующего фермента (**киназы II**) легких превращается в ангиотензин II.

Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона в **клубочковой** зоне коры надпочечников и является мощным сосудосуживающим агентом.

Концентрация ионов натрия и калия в крови

Изменение содержания Na^+ в крови влияет на секрецию альдостерона через систему **ренин-ангиотензин II** (см. выше), т.е. снижение уровня Na^+ в крови стимулирует синтез альдостерона через увеличение продукции ренина и **ангиотензина II**, повышение содержания Na^+ в крови оказывает обратное влияние.

Ионы калия стимулируют секрецию альдостерона непосредственно в **клубочковой** зоне коры надпочечников (при **гиперкалиемии** уровень альдостерона повышается).

Кортикотропин

Имеются данные, что секреция альдостерона в небольшой степени регулируется **кортикотропином**. Он стимулирует синтез **кортизола** в пучковой зоне и альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников.

Суточный ритм секреции альдостерона совпадает с ритмом секреции **кортикостерона**.

Натрийуретический гормон

Натрийуретический (предсердный) гормон вырабатывается в миокарде предсердий и тормозит продукцию альдостерона и реабсорбцию Na^+ и воды в почечных каналах.

Другие гормоны

*Регуляция продукции **андрогенов сетчатой зоной** осуществляется кортикотропином.* У мужчин главную роль в создании оптимальной концентрации тестостерона в крови играют яички. У женщин уровень андрогенов зависит от активности надпочечников и яичников.

*Мозговое вещество надпочечников продуцирует **катехоламины** — адреналин, норадреналин, дофамин.*

*Биологическая роль **катехоламинов**:*

- являются **нейротрансмиттерами**, т.е. медиаторами ЦНС и симпатической нервной системы;
- регулируют функцию сердечно-сосудистой системы, через **адренорецепторы** повышают сосудистый тонус и стимулируют работу **сердца**, повышают потребность миокарда в кислороде;
- адреналин стимулирует **гликогенолиз**, **неогликогенез** и вызывает гипергликемию;
- стимулируют **липолиз**.

ПЕРВИЧНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА)

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь **Аддисона**) — недостаточность или полное прекращение функции коры надпочечников вследствие первичного их поражения патологическим процессом.

Если функция коры надпочечников снижается вследствие первичного патологического процесса в **гипоталамо-гипофизарной** зоне — это вторичная **надпочечниковая** недостаточность.

Этиология

Хроническую недостаточность коры надпочечников вызывают следующие причины:

1. *Первичная **идиопатическая** атрофия коры надпочечников (в 50-60% случаев).* Она обусловлена продукцией антител класса **IgM** к коре надпочечников. Возможно появление антител к рецепторам **кортикотропина**. Достаточно часто у таких больных обнаруживаются антитела к антигенам щитовидной железы, яичников, **паращитовидных** желез, островков **Лангерганса**. Соответственно в клинике появляются симптомы поражения этих желез (полиэндокринный аутоиммунный синдром Шмидта). При первичной **идиопатической** атрофии коры надпочечников в них отмечается выраженная **лимфоидная** инфильтрация, увеличение фиброзной ткани и одновременно атрофия клеток коры. При этой форме **надпочечниковой** недостаточности часто наблюдаются антигены **HLA Bg** и **DR₃**, предполагается генетическая предрасположенность к образованию антител к надпочечникам.
2. *Туберкулезное поражение надпочечников* все еще остается частой причиной болезни **Аддисона**. Это обычно вторичный **фиброзно-кавернозный** туберкулезный процесс с тотальным разрушением обоих надпочечников, с последующим их **казеозом** и **кальцификацией**. Туберкулезная инфекция заносится в надпочечники **гематогенно** (из легких, **урогенитальной** сферы, почек, костей), но иногда туберкулез надпочечников является первичной локализацией процесса.
3. Достаточно редкой причиной хронической недостаточности коры надпочечников является их поражение при **гемохроматозе**, **склеродермии**, **кокцидиомикозе**, **бластомикозе**, **сифилисе**, **бруцеллезе**.
На долю этих заболеваний приходится приблизительно **10%** всех случаев надпочечниковой недостаточности.
4. *Метастазы злокачественной опухоли* (рак легких, молочных желез и других органов) и **лейкемическая** их инфильтрация.

5. **Адреналэктомия** (при опухолях надпочечников, при болезни Иценко-Кушинга).
6. **Лечение цитостатиками** (развивается токсическое поражение надпочечников).
7. **Длительная глюкокортикоидная терапия** вызывает угнетение функции коры надпочечников по типу синдрома отмены.
8. Некроз надпочечников при **СПИДе**.

Патогенез

Клинические симптомы болезни Аддисона появляются тогда, когда разрушены 95% **надпочечниковой** коры. Патогенез симптомов связан с выпадением продукции **глюкокортикоидов** и **альдостерона**. Поражение мозгового вещества компенсируется продукцией **катехоламинов** вне надпочечников.

Клиническая картина

Чаще болеют мужчины в возрасте 30-40 лет. Частота основных симптомов болезни Аддисона по Торну (1942):

- слабость, усталость — 100%;
- потеря массы тела — 100%;
- пигментация — 94%;
- **анорексия** — 90%;
- тошнота — 84%;
- рвота — 81%;
- боли в животе — 32%;
- запоры — 28%;
- поносы — 21%;
- повышенная потребность в соли — 19%;
- боли в мышцах — 16%.

Жалобы

Больные прежде всего жалуются на выраженную, постоянно прогрессирующую *слабость*, нарастающую *усталость*. Нередко у врача складывается впечатление об отсутствии объективных причин для такой необъяснимой слабости и заболевание в начальном периоде характеризуют как астенический невроз.

Чрезвычайно характерными жалобами являются *снижение аппетита*, пристрастие к *соленой* пище, нарастающее *похудание*. Уменьшение массы тела может достигать **8-16** и более кг. Снижение аппетита, похудание могут сопровождаться *тошнотой*, *рвотой*, *болями в животе* различной локализации, иногда возникают *поносы*. Появление указанных **диспептических** жалоб и похудания, по мнению **Соффера**, свидетельствует о тяжелом поражении надпочечников и возможном развитии **надпочечникового** криза.

Кроме **того**, с течением времени **появляются** жалобы на снижение полового чувства, потенции у мужчин, расстройство менструального **цикла** у женщин.

Объективное исследование

При осмотре выявляются следующие характерные признаки заболевания:

- *похудание* различной степени, однако если до заболевания больные страдали ожирением, то масса тела может оказаться нормальной;
- *атрофия мышц*, снижение мышечного тонуса и мышечной силы;
- *пигментация* кожи и видимых слизистых оболочек — **важнейший** клинический симптом. Следует отметить, что пигментация может появиться задолго (за 10-15 лет) до появления других симптомов.

Пигментация обусловлена отложением меланина в **сосочковом** слое кожи и на слизистых оболочках под влиянием избытка **кортикотропина**.

Пигментация может быть различных **оттенков** — от цвета загара до интенсивно-коричневого с бронзовым оттенком (отсюда название «бронзовая **болезнь**»).

Пигментация в первую очередь появляется на открытых участках тела, подвергающихся инсоляции (руки, лицо, **шея**).

Гораздо важнее в диагностическом отношении появление пигментации на закрытых участках тела. Пигментация может быть диффузной, но особенно ярко она выражена в местах естественной пигментации (в области половых органов, **мошонки**, заднепроходного отверстия, сосков молочных желез), а также в местах соприкосновения и трения кожи и одежды (в месте давления резинки от трусов, ремня, пояса, линии шляпы на лбу), в местах кожных складок (на ладонях, **животе**), в области послеоперационных и **послеожоговых** рубцов. Изредка пигментация бывает на ногтях в виде мелких точек, пятнышек, иногда занимает весь ноготь.

Нередко пигментация может чередоваться с **витилиго** (лейкодермой) — обесцвеченными участками на руках, ногах, туловище, лице, спине. Иногда витилиго может быть первым проявлением заболевания и чаще бывает при аутоиммунном поражении надпочечников.

У некоторых больных отмечается потемнение волос. Иногда вместо диффузной пигментации могут появляться отдельные черные пятна различной величины.

Чрезвычайно важно в диагностическом отношении обнаружение темных, коричневых пятен на слизистой оболочке щек («пятна легавой собаки»), губ, десен, задней стенки глотки, языке. Иногда эти пятна могут быть единственным признаком болезни.

Беспигментные формы болезни редки (они составляют всего 4-6%), пигментация может отсутствовать при острой **надпочечниковой** недостаточности (она не успевает развиваться) и вторичной **надпочечниковой** недостаточности (**гипоталамо-гипофизарного генеза**).

Пигментация может резко усиливаться в период резкого обострения заболевания, особенно в период криза.

Сердечно-сосудистая система

Артериальная гипотензия является одним из основных симптомов **гипокортицизма**. Она обусловлена недостатком **альдостерона** и в меньшей мере **глюкокортикоидов**.

Уровень артериального давления колеблется между 100/60-80/50 мм **рт. ст.** Если заболеванию предшествовала гипертоническая болезнь, АД может оказаться нормальным.

При нарастании надпочечниковой недостаточности АД, особенно **диастолическое**, резко падает вплоть до неопределяемых цифр при кризе. Степень артериальной **гипотензии** соответствует степени тяжести надпочечниковой недостаточности.

Артериальная гипотензия проявляется частыми обморочными состояниями, особенно при переходе из горизонтального в вертикальное положение.

Нередко, особенно при ухудшении состояния, наблюдается **брадикардия**, которая может быть обусловлена **гиперкалиемией**.

Границы сердца существенно не изменены.

При **аускультации** сердца выслушиваются приглушенные тоны сердца, неинтенсивный систолический шум на верхушке, основания сердца.

ЭКГ отражает диффузные дистрофические изменения в миокарде: отмечаются низкий вольтаж всех зубцов, увеличение амплитуды зубца Т (вследствие гиперкалиемии), он становится высоким и заостренным, отличительная его особенность — узкое основание, ширина зубца Т составляет приблизительно $1/2$ его высоты; в очень тяжелых случаях гиперкалиемии зубец Т может стать сглаженным, низким; нередко отмечается удлинение интервала ST, расширение комплекса **QRS**, удлинение интервала PQ вплоть до развития **атриовентрикулярной** блокады.

Желудочнокишечный тракт и печень

В период резкого обострения надпочечниковой недостаточности возможны атония желудка, неукротимая рвота, поносы, что еще больше усугубляет электролитные расстройства. Может наблюдаться увеличение печени в связи с развитием в ней хронической дистрофии с узелковой регенерацией.

Снижение функции печени документируется нарушением ее **функциональных** проб.

Система мочевого выделения и половая система

Функция почек обычно нарушена, особенно в период криза. Снижена **клубочковая** фильтрация вследствие снижения объема циркулирующей крови и **гипотензии**, уменьшается **реабсорбция** натрия и воды в канальцах. Осадок мочи обычно не изменен.

Наблюдается атрофия половых органов, уменьшение вторичных половых признаков.

Система органов дыхания

Система органов дыхания существенно не страдает. Однако больные чрезвычайно предрасположены к развитию пневмоний, бронхитов.

Нервно-психический статус

Более, чем у 70% больных наблюдаются апатия, раздражительность, негативизм, различные парестезии, судороги (как проявление **гиперкалиемии** и гипогликемии). В период криза — спутанность сознания, галлюцинации, бред.

Лабораторные и инструментальные данные

1. Общий анализ крови:

- проявления
глюкокортикоидной
недостаточности
- вторичная **нормоцитарная** анемия, количество эритроцитов редко снижается ниже $3 \times 10^{12}/л$;
 - лейкопения;
 - **лимфоцитоз**;
 - **эозинофилия**;
 - увеличение СОЭ (в периоде обострения заболевания).

2. Биохимический анализ крови:

- проявления
глюкокортикоидной
недостаточности
- гипогликемия — может быть достаточно выражена и может явиться причиной помрачения **сознания**, судорог (при этом содержание глюкозы в крови может снижаться до 3.3 ммоль/л и ниже);
 - скрытые нарушения углеводного обмена выявляются в тесте на толерантность к глюкозе (характерны плоские **гликемические** кривые).
- проявления
дефицита
альдостерона
- **гипонатриемия**;
 - **гипохлоремия**;
 - **гиперкалиемия**;
 - уменьшение выделения калия с мочой;
 - увеличение выделения натрия с мочой.

3. ИИ крови: возможно снижение **Т-супрессорной** функции лимфоцитов, появление антител к коре надпочечников.

Табл. 84. Показатели функциональной способности надпочечников

Показатель	Норма	Гипо- функция	Гипер- функция
1. Минералокортикоидная функция			
• альдостерон в крови (пмоль/л)	15-400	снижен	повышен
• альдостерон — экскреция с мочой (ммоль/сут)	4.43-55.5 (2-5 мкг/с)	снижена	повышена
• натрий плазмы крови (ммоль/л)	130-150	снижен	повышен
• экскреция натрия с мочой (г/сут)	4-10	увеличена	снижена
• калий плазмы крови (ммоль/л)	3.6-5.5	повышен	понижен
• экскреция калия с мочой (г/сут)	1.5-3.0	снижена	увеличена
• хлориды крови (ммоль/л)	96-108	снижены	повышены
2. Глюкокортикоидная функция			
• кортизол крови (ммоль/л)	138-552	снижен	повышен
• 11-ОКС крови (мкг/л) (отражает сумму кортизола и кортикостерона)	130-230	снижены	повышены
• 17-ОКС мочи (метаболиты гидрокортизона) (мг/сут)	2-5	экскреция снижена	экскреция повышена
• 17-ОКС (мкмоль/сут)	5.5-13.8		
• 17-ОКС крови (80% 17 ОКС составляет гидрокортизон) (мкг/л)	50-200	снижены	повышены
• 17-ОКС (мкмоль/сут)	0.14-0.55		
• Проба Торна (подсчет эозинофилов в крови до и через 4 ч после введения 25 ЕД АКГТ внутримышечно)	Число эозинофилов снижается на 50% и более	снижается меньше, чем на 50%	снижается больше, чем на 50%
• Проба Лабхарта (определяют 17-ОКС мочи до и в течение 3 дней введения 40 ЕД АКГТ продленного действия)	Выделение 17-ОКС в 1 сут. увеличено в 2.5-3 раза (наличные резервы), в III сутки — в 3-3.5 раза (потенциальные резервы)	резервы снижены	проба не применяется
• Повышение содержания кортизола в крови через 2 ч после введения 25 ЕД синактона (АКТГ) внутримышечно	В 2 раза и более	менее, чем в 2 раза	проба не применяется
3. Сетчатая зона			
• 17-КС мочи (мкмоль/сут)	м — 23-81 ж — 22-62	экскреция снижена	экскреция повышена

4. Показатели гормональной активности надпочечников представлены в табл. 84.

5. УЗИ надпочечников выявляет атрофию обоих надпочечников; при компьютерной томографии, кроме атрофии, нередко обнаруживаются **кальцификаты** (при туберкулезе **надпочечников**).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика хронической надпочечниковой недостаточности представлена в табл. 85-90.

Табл. 85. Дифференциальная диагностика хронической надпочечниковой недостаточности и акантоза (*Acanthosis nigricans*)

Признаки	Гипокортицизм	Acanthosis nigricans
Изменения кожи	Равномерная пигментация с гиперпигментацией в местах трения одежды, послеоперационных рубцов , в области ладонных складок , разгибательных поверхностей суставов кистей, стоп, наружных половых органов, сосков	Симметрично расположенные, ворсинчатые и бородавчатые ороговевающие разрастания аспидно-черного цвета в области подмышечных впадин, шеи , половых органов, заднего прохода
Астения, адинамия	Выражены	Отсутствуют
Артериальная гипотензия	Выражена	Отсутствует
Снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в эпигастрии	Характерны	Отсутствуют
Содержание кортизола в крови	Снижено	Не изменено
Гистологическое исследование кожи	Усиленное отложение меланина	Гиперкератоз, акантоз , усиленное отложение меланина , папилломатоз
Сочетание с другими заболеваниями	Не характерно, но возможно с сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом	Характерно сочетание с раком внутренних органов, нервными заболеваниями

Табл. 86. Дифференциальная диагностика **гипокортицизма** и **пеллагры** (Б. А. Зелинский, 1989, с изменениями)

Признаки	Гипокортицизм	Пеллагра
Ощущение жжения в области языка	Отсутствует	Характерно
Диарея	Не характерна, но бывает при кризе	Характерна
Деменция	Отсутствует	Характерна
Астения, адинамия	Характерны	Отсутствуют
Изменения кожи	Диффузная пигментация, максимально выраженная на открытых участках тела, в местах трения одежды, в области половых органов	Симметричные пятна ярко-красного , а затем грязно-бурого цвета на лице, шее, разгибательных поверхностях кистей, предплечий
Изменения слизистой оболочки рта	Темные пятна	Ярко-красные пятна, мелкие изъязвления
Артериальное давление	Снижено	Нормальное
Поражение периферической нервной системы	Нехарактерно	Невриты, парестезии кистей, стоп
Функция коры надпочечников	Снижена	Нормальная
Причина	Аутоиммунное поражение или туберкулез надпочечников	Дефицит витамина РР

Табл. 87. Дифференциальная диагностика **гипокортицизма и гемохроматоза** (Б. А. Зелинский, 1989, с изменениями)

Признаки	Гипокортицизм	Гемохроматоз (без вовлечения надпочечников)
Причины болезни	Дефицит стероидных гормонов, обусловленный туберкулезом или аутоиммунным поражением надпочечников	Наследственное заболевание, характеризующееся повышенным всасыванием железа в кишечнике и накоплением железо -содержащих пигментов в органах и тканях
Изменения кожи	Диффузная пигментация, максимально выраженная в местах трения одежды, на открытых участках тела, в области гениталий	Грифельно-серый или бурый цвет кожи
Влажность кожи	Нормальная или пониженная	Пониженная
Вторичные половые признаки	В норме или слабо выражены	Отсутствуют или слабо выражены
Гипогонитализм с феминизацией у мужчин	Не характерен, иногда атрофия половых органов	Характерен
Гинекомастия	Нет	Характерна
Печень	Не увеличена	Увеличена (цирроз)
Селезенка	Не увеличена	Увеличена
Кровотечения:		
• желудочно-кишечные	Не характерны	Наблюдаются часто
• носовые	Не характерны	Наблюдаются часто
Артериальное давление	Снижено	В норме или несколько снижено
Недостаточность кровообращения	Отсутствует	Возникает в терминальных стадиях
Размеры сердца	Уменьшены	Увеличены
Содержание глюкозы в крови	В норме или снижено	В норме или повышено
Содержание железа в крови	Нормальное	Повышенное
Функции печени	Не нарушены	Нарушены
Данные биопсии кожи	Наличие меланина	Наличие гемосидерина, гемофусцина
Кортизол в крови	Снижен	Нормальный или снижен
Десфераловый тест (увеличение экскреции железа с мочой после введения десферала)	Отрицательный	Положительный

Табл. 88. Дифференциальная диагностика гипокортицизма и склеродермии

Признаки	Гипокортицизм	Склеродермия
Изменения кожи	Диффузная пигментация кожи, наиболее выраже- на на открытых участках тела, в области половых органов	Отечность, бледно-желтый цвет кожи лица, конечно- стей, затем ее уплотнение, появление воскового оттенка, пигментации
Синдром Рейно	Не характерен	Характерен
Артериальное давление	Снижено	В норме или повышено
Размеры сердца	Уменьшены	Увеличены
Недостаточность кровообращения	Отсутствует	Наблюдается часто
Изменения в легких	Отсутствуют или туберкулезного характера	Пневмосклероз , появление кист («медовые соты»)
Полость рта	Не изменена либо аспидно-синие , темные пятна на слизистой оболочке губ, щек, десен, мягкого неба	Сморщивание и атрофия небного язычка, сужение зева, сухость слизистой полости рта, атрофия десен, выпадение зубов
Пищевод	Не изменен	Дисфагия , рентгенологически выраженное расширение и спастическое сужение, снижение перистальтики
Очаговый или диффузный гломерулонефрит , синдром острой почечной недостаточности	Не характерен	Характерен
Изменения костей	Не характерны	Остеопороз
Поражение периферической нервной системы	Не характерно	Невриты, полиневриты
Гипогликемические реакции	Характерны	На характерны
Содержание кортизола в крови	Снижено	Нормальное или снижено
Ревматоидный фактор в крови	Не характерен	Часто выявляется

Табл. 89. Дифференциальная диагностика гипокортицизма и меланоза Рили (Б. А. Зелинский, 1989, с изменениями)

Признаки	Гипокортицизм	Меланоз Рили
Этиология	Дефицит стероидных гормонов, обусловленный аутоиммунным или туберкулезным поражением надпочечников	Острая или хроническая интоксикация углеводородами (продукты нефти, каменного угля, минеральные масла)
Профессиональный анамнез	Не характерен	Характерен
Астения, адинамия	Характерны	Не характерны
Гипогликемические реакции	Характерны	Отсутствуют
Пигментация кожи	Ярко выражена, диффузная с преимущественной локализацией на открытых участках, в области половых органов	Темные пятна, окруженные ороговевшим шелушащимся слоем, на лице, шее, груди, спине
Пигментация слизистых оболочек	Выражена или отсутствует	Отсутствует
Артериальная гипотензия	Характерна	Отсутствует
Содержание кортизола в крови	Низкое	Нормальное

Табл. 90. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипокортицизма

Признаки	Первичный гипокортицизм	Вторичный гипокортицизм
Астения, адинамия, артериальная гипотензия	Выражены в зависимости от степени тяжести заболевания	Умеренно выражены
Гиперпигментация кожи	Выражена	Отсутствует
Гиперпигментация слизистых оболочек	Выражена или отсутствует	Отсутствует
Симптомы вторичного гипотиреоза и гипогонадизма	Отсутствуют	Наблюдаются, могут отсутствовать
Проба с кортикотропином (синакеном)	Отрицательная	Положительная
Содержание в крови кортикотропина	Повышено	Снижено

Болезнь Аддисона необходимо также дифференцировать со злокачественными новообразованиями, прежде всего желудочно-кишечного тракта, так как сходными признаками являются падение массы тела, анорексия. Для дифференциальной диагностики используются фиброгастроскопия, колоноскопия с биопсией, компьютерная томография органов брюшной полости и надпочеч-

ников. Нередко рак **желудка**, толстой кишки выявляются при обычном рентгеновском исследовании этих органов.

Классификация

I. Первичная, вторичная (**гипофизарная**), третичная (**гипоталамическая**) **надпочечниковая** недостаточность.

II. Степень тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая.

III. Состояние компенсации: **компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная.**

IV. Наличие осложнений: осложненная, неосложненная.

Степени тяжести хронической недостаточности коры надпочечников

Легкая степень

Астено-динамический симптомокомплекс чаще проявляется при обычной для больных физической или нервно-психической **нагрузке**, незначительной лихорадке, интоксикациях. Состояние больных резко ухудшается при водно-электролитных нарушениях (поносы, прием мочегонных, алкоголя). Жалобы на повышенную утомляемость во второй половине дня, снижение аппетита, исхудание (потеря массы тела до 20%).

У некоторых больных отмечается локальная или нерезко выраженная диффузная гиперпигментация.

АД снижено (систолическое до 90, **диастолическое** — до 60 мм **рт. ст.**). Наблюдается **ортостатическая гипотензия.**

Суточная экскреция с мочой **17-КС** и **17-ОКС**, содержание **кортизола**, натрия, калия и хлоридов в крови на нижней границе нормы.

Толерантность к углеводам не нарушена.

Компенсация заболевания достигается диетой (с добавлением в рацион 15-20 г соли в сутки) и приемом аскорбиновой кислоты по 0.3 г 3 **раза** в сутки. Иногда необходимы небольшие дозы **преднизолона** (5-10 **мг** в сутки).

Средняя степень

Четко выражены все субъективные проявления **надпочечниковой** недостаточности.

Снижение массы тела составляет до 30% от исходной.

При осмотре — гиперпигментация кожи, слизистой оболочки рта.

АД **снижено** — систолическое до 80, диастолическое — до 40 мм **рт.ст.**

Содержание в крови кортизола, глюкозы, суточная экскреция с мочой **17-ОКС** и **17-КС** снижены, содержание натрия в крови **уменьшено**, калия — повышено.

Компенсация наступает при постоянной заместительной терапии **глюкокортикоидами** (10-15 **мг преднизолона** в сутки).

Тяжелая степень

Субъективные проявления выражены чрезвычайно ярко, потеря массы тела — больше 30% от исходной, выраженная **гиперпигментация** кожи и видимых слизистых, систолическое АД снижено до 80, **диастолическое** — до 40 мм **рт.ст.**

. Гипогликемия, часто клинически выраженные **гипогликемические** состояния.

Значительное снижение содержания **кортизола**, натрия, хлоридов, повышение уровня калия в крови.

Самочувствие больных улучшается только при назначении больших **доз глюкокортикоидов** и **минералокортикоидов**.

*Критерии компенсации болезни **А Addisona**:*

- удовлетворительное состояние, больные чувствуют себя практически здоровыми;
- пигментация кожи отсутствует;
- нормальная масса тела;
- нормальное АД;
- нормальные лабораторные данные.

Субкомпенсация: жалобы отсутствуют или незначительные, пигментации нет или она умеренная, масса тела снижена, систолическое АД выше 100 мм **рт. ст.**, но ниже возрастной нормы, диастолическое АД — 70 мм **рт. ст.** Лабораторные данные почти в норме.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: содержание натрия, калия, хлоридов, глюкозы, общего белка, белковых фракций, **гаптоглобина**, **серомукоида**.
3. ИИ крови: содержание и функция 6- и **Т-лимфоцитов**, содержание иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, определение антител к коре надпочечников.
4. Определение содержания в крови кортизола, **кортикотропина**, **альдостерона**.
5. Обследование больного для исключения туберкулеза.
6. УЗИ надпочечников, почек.
7. Компьютерная томография надпочечников, почек, головного мозга.
8. ЭКГ.

Примеры оформления диагноза

1. Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников средней степени **тяжести**, фаза субкомпенсации.
2. Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников, тяжелая форма, фаза декомпенсации. **Надпочечниковый** криз (ата).

НАДПОЧЕЧНИКОВЫЙ КРИЗ

Надпочечниковый (**аддисонический**) криз — наиболее тяжелое и опасное осложнение хронической недостаточности коры надпочечников, развивающееся вследствие резко выраженного несоответствия между низким уровнем **кортикостероидов** в организме и повышенной потребностью в них и характеризующееся **резчайшим** обострением всех симптомов **гипокортицизма**.

Этиология

Развитию **надпочечникового** криза у больных хронической недостаточностью коры надпочечников способствуют:

- острые **инфекционно-воспалительные** процессы любой локализации, особенно обширные и значительно выраженные (например, тяжело протекающая пневмония и т. д.);
- хирургические вмешательства без внесения соответствующих поправок в заместительную терапию;
- выраженный психоэмоциональный стресс; тяжелая, интенсивная физическая нагрузка;
- беременность и роды;
- необоснованное уменьшение дозы **глюкокортикоидов** или прекращение заместительной терапии;
- алкогольная интоксикация;
- лечение инсулином, морфином, снотворными средствами, мочегонными препаратами.

Патогенез

Патогенез надпочечникового криза обусловлен резко выраженным дефицитом **глюко-** и **минералокортикоидов**, что приводит к глубокому нарушению всех видов обмена, уменьшению **глюконогенеза**, гипогликемии, снижению объема циркулирующей крови, коллапсу, тяжелому нарушению функции почек, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем.

Клиническая картина

Надпочечниковый криз является неотложным состоянием и должен быть немедленно диагностирован. Криз развивается в срок

от нескольких часов до нескольких дней. В предкризовом периоде нарастает мышечная слабость, усиливается пигментация кожи, исчезает аппетит, появляются боли в мышцах, уменьшается масса тела, снижается артериальное давление.

Клинические симптомы **надпочечникового** криза:

- сознание больного сохранено, но он очень вял, **адинамичен**, с трудом говорит и поворачивается в постели, голос тихий, невнятный;
- кожа сухая, гиперпигментированная, **тургор** и эластичность ее резко снижены, лицо **осунувшееся**, черты заострены, глаза запавшие; пигментация кожи отсутствует только при вторичной **надпочечниковой** недостаточности;
- характерны выраженная тошнота, рвота, боли в животе различной локализации, частый жидкий стул, иногда с примесью крови;
- возможны боли в поясничной области;
- при пальпации живота может определяться напряжение мышц брюшной стенки;
- пульс нитевидный, частый;
- артериальное давление резко снижено: систолическое давление падает до 60 мм **рт. ст.** и ниже, **диастолическое** давление в наиболее тяжелых случаях может не определяться;
- возможно появление симптомов тяжелого нарушения функции центральной нервной системы: затемнение сознания, ступор, судороги, **псевдоменингеальный** синдром (вследствие гипогликемии), **делириозный** синдром;
- **олигоанурия**.

В зависимости от клинической симптоматики различают следующие клинические формы надпочечникового криза.

1. **Желудочнокишечная** форма проявляется анорексией, тошнотой, рвотой, болями в **эпигастрии**, **распространяющимися** по всему животу, напряжением мышц живота. Все указанные симптомы сопровождаются тяжелой артериальной **гипотензией**.
2. **Миокардиальная** или **сердечно-сосудистая (коллаптоидная)** форма характеризуется тем, что в клинической картине на первый план выступают симптомы коллапса.
3. **Псевдоперитонеальная** форма характеризуется симптоматикой, напоминающей «острый живот» (боли в животе, напряжение мышц живота).
4. **Менингоэнцефалитическая** или **нервно-психическая** форма — в клинической картине на первый план выступает адинамия или, напротив, возбуждение с нарушением сознания, бредом, судорогами и **псевдоменингеальным** синдромом.

Табл. 91. Дифференциальная диагностика **коллаптоидной** (сердечно-сосудистой) формы аддисонического криза и инфаркта миокарда

признаки	Аддисонический криз	Инфаркт миокарда
Причина, анамнез	Инфекция, физический или психический стресс, операция , уменьшение или прекращение приема глюко- и минералокортикоидов	Атеросклероз коронарных артерий, в анамнезе ИБС, различные проявления сердечно-сосудистой недостаточности , физическое и психическое перенапряжение
Начало	Постепенное	Обычно острое
Возраст	Чаще молодой, средний	Обычно старше 40 лет
Ведущие жалобы	Астения, адинамия, головомкружение , обморочное состояние , боль в области сердца	Резкая нарастающая боль за грудной , усиливающаяся при физической нагрузке с иррадиацией в левую лопатку, руку, шею, одышка, чувство страха, беспокойство, общая слабость
Сознание	Сохранено, но больной в прострации	Сохранено или может быть утрачено
Кожа и слизистые оболочки	Гиперпигментированы , бледные, холодный пот	Бледные с переходом в цианоз , холодный лот
Пульс	Малый, редкий	Нитевидный, аритмичный
Тоны сердца	Ослаблены	Ослаблены, часто нарушение ритма (экстрасистолия , мерцательная аритмия), ритм галопа, шум трения перикарда
ЭКГ	Вольтаж снижен, удлинение интервала PQ , комплекса QRS, уплощение зубца Т, опущение интервала ST, отсутствие динамики	Характерные изменения, свойственные той или иной локализации инфаркта миокарда, динамика ЭКГ при повторном исследовании
Глюкоза в крови	Резко снижена	Норма или повышение
Натрий в крови	Снижен	Норма
Калий в крови	Повышен	Норма
Активность креатинфосфокиназы	Норма	Повышена
Активность АлАТ	Норма	Норма или повышена
Активность АсАТ	Норма	Резко повышена
Фибриноген	Норма	Увеличен
Фибринолитическая активность	Не изменена	Снижена
Содержание в крови кортизола , 11-ОКС, 17-ОКС	Резко снижено	Норма или повышено

Лабораторные проявления

- **эритроцитоз**, увеличение содержания гемоглобина (за счет сгущения крови);
- лейкоцитоз со сдвигом влево и увеличение СОЭ; **эозинофилия**;
- гипогликемия;

- снижение содержания в крови натрия, хлоридов, увеличение содержания в крови **калия**, мочевины, **креатинина**;
- в моче **определяются** белок, единичные цилиндры, эритроциты, иногда **ацетон**.

На ЭКГ при **надпочечниковом** кризе отмечается увеличение амплитуды зубца Т, он становится высоким и остроконечным, возможно **уширение** комплекса **QRS**, замедление **атриовентрикулярной** проводимости. Эти изменения обусловлены **гиперкалиемией**.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика **надпочечникового** криза представлена в табл. 91-93.

Табл. 92. *Дифференциальная диагностика **желудочнокишечной** формы **аддисонического** криза и острого гастроэнтерита*

Признаки	Аддисонический криз	Острый гастроэнтерит
Анамнез	Инфекция, травма, операция, недостаточная гормональная терапия, прекращение лечения	Связь с приемом пищи, лекарственных и других веществ
Развитие	Чаще постепенное	Быстрое
Адинамия	Выраженная	Общая слабость, умеренно выраженная
Рвота	Не связана с приемом пищи, вначале редкая, по мере нарастания тяжести - учащается, ухудшает состояние больного	Рвота резко выраженная значе ле, однократная или повторная, в последующем уменьшается и исчезает, облегчает состояние больного
Боль в животе	Разлитая, реже в эпигастрии	Схваткообразная, обычно в эпигастрии
Аускультация живота	Перистальтика обычная	Перистальтика усилена
Кожа	Пигментирована, редко обычной окраски	Нормальной окраски
Пульс	Малый, редкий, реже частый	Нормальной величины, при обезвоживании малый, частый
АД	Резко снижено	Норма или умеренно снижено
Ортостатическая гипотензия	Выражена	Отсутствует
Эозинофилия	+	-
Лимфоцитоз	+	-
Гипонатриемия	+	-
Гиперкалиемия	+	-
Гипогликемия	+	-
Гипернатриурия	+	-
Гипокалиурия	+	-
Общий анализ мочи	Могут быть альбуминурия, цилиндрурия	Нормальный
17-ОКС	Снижены	Норма
Проба с АКТГ (синактеном)	-	+

Табл. 93. Дифференциальная диагностика менингоэнцефалической формы **аддисонического** криза и туберкулезного менингоэнцефалита

Признаки	Аддисонический криз	Менингоэнцефалит
Причины	Инфекция, травма, физическое, психическое перенапряжение, операция, уменьшение или прекращение приема глюко- и минералокортикостероидов	Поражение тбс-палочкой оболочек мозга
Возраст	Чаще до 40 лет	Все возрастные группы, чаще дети
Начало заболевания	Чаще постепенное	Подострое
Температура тела	Нормальная или понижена (возможно повышение)	Субфебрильная
Ведущие жалобы	Астения, адинамия, тошнота, головокружение	Резкая постоянная головная боль, резь в глазах, светобоязнь, рвота, связанная с переменой положения тела при отсутствии тошноты, упорный запор
Кожа и видимые слизистые	Гиперпигментированы, особенно в местах трения одежды, на открытых участках кожи, наличие аспидно-синих пятен на слизистой губ, десен, щек	Обычной окраски с выраженными спонтанными красными пятнами (пятна Труссо)
Ригидность мышц	Умеренно выражена (+)	Резко выражена, опистотонус (++++)
Симптомы натяжения корешков (Нери, Ласега, Вассермана, Мацкевич)	-	+
Мышечно-суставная боль, «ломота в костях»	-	+
Сухожильные рефлексы	Умеренно повышены	Резко повышены, также есть патологические
Психические расстройства	+	-
Двигательные расстройства	Судороги	Судороги, парезы, параличи, эпилептиформные припадки
Расстройства черепно-мозговых нервов	-	+
Пульс	Малый, редкий	Частый
Артериальное давление	Гипотензия	Колеблется
Глазное дно	Нормальное	Спазм артерий
Общий анализ крови	Эозинофилия, увеличение СОЭ	Нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ
Общий анализ мочи	Норма или альбуминурия, цилиндрурия	Норма
Глюкоза крови	Снижение	Норма или повышение
Натрий крови	Снижение	Норма или повышаясь
Кальций крови	Повышение	Норма
СРП	-	+
Проба с АКГ	-	+

Признаки	Аддисонический криз	Менингоэнцефалит
Исследование спинномозговой жидкости	Без особенностей	Ксантохромная или прозрачная, опалесцирующая, выпадает пленка фибрина; увеличение содержания белка, цитоза, лимфоцитов; снижение содержания сахара, хлоридов; ВК(+)

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Первичный **гиперальдостеронизм** — синдром, наблюдающийся при близких по **клинико-биохимическим** признакам, но различных по патогенезу заболеваниям, в основе которых лежит чрезмерная и независимая от **ренин-ангиотензиновой** системы продукция **альдостерона** корой надпочечников.

Этиология

При первичном **гиперальдостеронизме** повышенная продукция альдостерона обусловлена первичными изменениями в корковом веществе надпочечников. К первичному **гиперальдостеронизму** относятся следующие заболевания:

1. **Альдостеронпродуцирующая** аденома коры надпочечников — **альдостерома** (синдром **Конна**).
2. Двусторонняя гиперплазия коры надпочечников:
 - **идиопатический** гиперальдостеронизм (с подавляемой продукцией альдостерона);
 - **дексаметазон-подавляемый гиперальдостеронизм**.
3. Гиперальдостеронизм, вызванный **вненадпочечниковыми** опухолями.

У подавляющего большинства больных (60%) с первичным **гиперальдостеронизмом** выявляется аденома (альдостерома), которая, как правило, бывает односторонней, размером не более 4 см.

В 15-20% случаев первичный гиперальдостеронизм обусловлен двусторонней крупно- или мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников. Было показано, что в этом случае даже двустороннее удаление надпочечников не вызывает гипотензивного эффекта. Поэтому не исключено, что это не первичный гиперальдостеронизм, возможно, он обусловлен вненадпочечниковыми механизмами. Вот почему эту форму **гиперальдостеронизма** называют **идиопатическим** или **псевдопервичным гиперальдостеронизмом**.

Различают также **дексаметазон-подавляемую** форму первичного гиперальдостеронизма, при которой гиперсекреция альдостерона подавляется **глюкокортикоидами** (**дексаметазоном**).

Возможен также вариант первичного гиперальдостеронизма, вызванный вненадпочечниковыми опухолями (рак яичников, кишечника, щитовидной железы).

Патогенез

Избыточная секреция **альдостерона клубочковой** зоной коры **надпочечников** усиливает **реабсорбцию** натрия в почечных канальцах и экскрецию калия, развиваются **гипернатриемия, гипокалиемия, гипонатриурия, гиперкалиурия**. Задержка натрия увеличивает задержку воды и, следовательно, повышает объем внеклеточной жидкости, вызывает артериальную **гипертензию**. Это приводит к увеличению клубочковой фильтрации и последующему снижению секреции ренина. **Гипокалиемия** приводит к развитию **гипокалиемической нефропатии**, дистрофических изменений в миокарде, мышцах.

Клиническая картина

Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 30-40 лет. Основные клинические проявления заключаются в трех синдромах.

I. Сердечно-сосудистый синдром:

- постоянная артериальная **гипертензия**. АД достигает высоких цифр — 220-260/120-140 мм **рт. ст.** Гипертонические кризы бывают редко. Высокое АД приводит к появлению сильных головных болей, болей в области сердца, снижению зрения;
- дистрофические изменения в миокарде (аритмии сердца, нередко **брадикардия**, возможно развитие недостаточности кровообращения).

II. Нервно-мышечный синдром:

- миастения (чаще вовлекаются мышцы конечностей, шеи), приступы миастении могут длиться от нескольких минут до нескольких часов;
- парестезии;
- мышечная слабость (обычно волнообразного характера), возможны мышечные параличи.

III. Синдром **калийпенической нефропатии**:

- выраженная жажда;
- **полиурия** с преобладанием ночного диуреза над дневным;
- развитие хронического пиелонефрита в связи со щелочной реакцией мочи и снижением сопротивляемости почечной ткани инфекции.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: без характерных изменений.
2. ОАМ: **гипоизостенурия**, щелочная реакция, иногда **протеинурия**.
3. БАК: гипернатриемия, **гипокалиемия**.

4. Высокое содержание **альдостерона** в крови и снижение уровня ренина.
5. ЭКГ: **брадикардия**, аритмии, замедление **атриовентрикулярной** проводимости, снижение интервала ST книзу от изолинии, инверсия зубца Т, удлинение интервала **Q-T**, патологический зубец U. Указанные изменения ЭКГ обусловлены **гипокалиемией** и **гипернатриемией**.
6. УЗИ и компьютерная томография надпочечников выявляют наличие аденомы или гиперплазии надпочечников.
7. Сканирование надпочечников с **19-йодхолестеролом**, меченым **¹³¹I** выявляет асимметрию накопления изотопа в надпочечниках при наличии опухоли.

Нагрузочные диагностические пробы

Нагрузочные диагностические пробы основаны на стимуляции или подавлении системы **ренин-ангиотензин-альдостерон**. За 10 дней до исследования отменяется вся медикаментозная терапия, в первую очередь гипотензивные, мочегонные средства. **Верошпирон** отменяют за 2-4 недели до обследования. При высоком АД можно применять лишь **клофелин** и дибазол.

Обследуемые находятся на диете № 10 с содержанием натрия 160-180 **ммоль/сут**, жидкости — до 1,5 **л/сут**.

Контроль за диетой осуществляют на основании определения суточной экскреции с мочой натрия — она должна составлять 150-180 **ммоль**.

Проба с 1-часовой ходьбой

На фоне этой пробы у большинства здоровых и больных с артериальной **гипертензией** и вторичным **гиперальдостеронизмом** происходит стимуляция выработки ренина. Рост содержания ренина в плазме крови составляет 1 мг/мл/ч и **выше**.

На основании этого теста выделяют больных со вторичным гиперальдостеронизмом. Для разграничения больных первичным (опухолевым) и **идиопатическим** (гиперпластическим) гиперальдостеронизмом, у которых рост содержания ренина в крови после 1 ч ходьбы остается ниже 1 мг/мл/ч, проводят дополнительные пробы.

Проба с 4-часовой ходьбой

Проба основана на стимулирующем воздействии ходьбы на систему ренин-ангиотензин-альдостерон с учетом суточных ритмов и зависимости секреции альдостерона и **кортизола** от секреции **АКТГ**. Наибольшая секреция **АКТГ** отмечается рано утром, затем постепенно снижается к вечеру.

Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон на фоне 4-часовой ходьбы приводит к возрастанию концентрации альдостерона плазмы в 1,5-2 раза у всех больных с первичным **гипер-**

альдостеронизмом за исключением лиц с **альдостеромой**, у которых содержание **альдостерона** в крови остается неизменным или снижается, так как в опухолевых **клетках** секреция альдостерона не зависит от **ренин-ангиотензиновой** системы и **АКТГ**.

Методика пробы: кровь на **альдостерон** берут в 8 ч утра натощак (больной находится в постели), затем в 12 ч после 4-х часовой ходьбы в прогулочном темпе. **Базальный** уровень альдостерона в крови считается повышенным при величинах более 120-140 **пг/мл**.

Проба с дезоксикортикостероном

Проба основана на торможении секреции альдостерона при применении **дезоксикортикостерона**, так как он увеличивает внеклеточный объем жидкости, что подавляет активность **ренин-ангиотензин-альдостероновой** системы. Эта проба выявляет снижение концентрации альдостерона более чем на 30-50% по сравнению с результатом до нагрузки у всех больных **гиперальдостеронизмом**, за исключением больных с альдостеромой.

Методика пробы: масляный раствор **ДОКСА** вводят внутримышечно по 10 **мг** 2 раза в день в течение 3 дней. Определение содержания альдостерона в плазме крови производят утром в состоянии покоя до введения **ДОКСА** и на **4-й** день после введения. Пробу производят под контролем АД и ЭКГ. При уровне АД более 230/130 **мм рт. ст.** пробу производить нельзя.

Проба с приемом натрия хлорида внутрь

У больных с первичным **гиперальдостеронизмом** прием натрия хлорида по 10 г в день в течение 5 суток приводит к резкому уменьшению содержания калия в крови. Эта проба применяется для выявления **нормокалиемических** форм заболевания.

Проба с верошпином

Больному, соблюдавшему диету, содержащую не менее 6 г соли, назначают **верошпирон** по 100 **мг** 4 раза в день в течение 3 дней. Повышение уровня калия в крови на 4-й день более чем на 1 **ммоль/л** свидетельствует о гиперпродукции **альдостерона**. При альдостероме происходит снижение в крови уровня альдостерона и активности ренина плазмы, **однако** у ряда больных эти показатели могут не измениться.

Проба с фуросемидом

Больному дают внутрь 0.08 **г фуросемида** и через 3 ч определяют содержание в крови альдостерона и ренина. Повышение уровня альдостерона и снижение ренина свидетельствуют о первичном **гиперальдостеронизме**.

Дифференциальный диагноз

В табл. 94 и 95 приведена дифференциальная диагностика с гипертонической болезнью и хроническим **гломерулонефритом**.

Табл. 94. Дифференциальная диагностика первичного **гиперальдостеронизма** и гипертонической болезни

Признак	Первичный гиперальдостеронизм	Гипертоническая болезнь
Прогрессирующий миа-стенический синдром	Характерен	Не характерен
Выраженная жажда	Характерна	Не характерна
Полиурия с преобладанием ночного диуреза	Характерна	Не характерна
Гипокалиемия	Характерна	Не характерна
Содержание в крови альдостерона	Всегда высокое	Обычно нормальное
Содержание в крови ренина	Снижено	Может быть нормальным , повышенным, иногда снижено
Проба с верошпином	Уровень калия в крови повышается после 4 дней приема верошпиона	Отрицательная
Проба с фуросемидом	Уровень альдостерона и ренина в крови повышается через 3 ч после приема 0,08 г фуросемида	Отрицательная
Компьютерная томография	Увеличение одного или <u>обоих надпочечников</u>	Надпочечники не <u>увеличены</u>

Табл. 95. Дифференциальная диагностика первичного **гиперальдостеронизма** и хронического **гломерулонефрита**

Признак	Первичный гиперальдостеронизм	Хронический гломерулонефрит
Анамнез	Связи со стрептококковой инфекцией нет Нет указаний на перенесенный острый гломерулонефрит	Указания на перенесенный острый гломерулонефрит, связь обострений со стрептококковой инфекцией
Отеки	Не характерны или слабо выраженные отеки лица	Типичные почечные отеки, бывают часто
Нефротический синдром	Не характерен	Характерен
Артериальная гипертензия	Стабильная, трудно корректируемая антигипертензивными средствами, кроме верошпиона (альдактона)	Менее стабильная, корректируется различными антигипертензивными средствами
Увеличение СОЭ	Не характерно	Характерно
Ортостатическая нагрузка, проба с фуросемидом	Приводит к значительному увеличению содержания альдостерона в крови	Содержание альдостерона в крови увеличивается незначительно по сравнению с исходным
Компьютерная томография надпочечников	Увеличение одного или <u>обоих надпочечников</u>	Надпочечники не увеличены
УЗИ почек	Размеры почек обычные	Размеры почек <u>уменьшены</u>

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. Проба по **Зимницкому**.
3. БАК: определение содержания калия, натрия, хлоридов, **креатинина**, мочевины.
4. Определение содержания в крови **альдостерона** и ренина до и после проведения диагностических проб (см. выше).
5. ЭКГ.
6. Консультация окулиста (исследование глазного дна, остроты зрения).
7. Определение суточной экскреции с мочой натрия, калия, реакции мочи.
8. Радиоизотопное и ультразвуковое сканирование надпочечников.
9. Компьютерная томография надпочечников.

Пример формулировки диагноза

Первичный **гиперальдостеронизм (альдостерома)** правого надпочечника), симптоматическая артериальная **гипертензия** III ст., дистрофия миокарда, **НДА ст**; **гипокалиемическая** почка.

АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Адреногениальный синдром (*врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников*) — врожденное нарушение биосинтеза гормонов в коре надпочечников, в результате которого развивается избыточная продукция **андрогенов**.

Врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников встречается с частотой 1:50,000-1:67,000 человек. Заболевание передается по наследству **аутосомно-рецессивным** путем.

Наиболее часто наблюдаемый ферментный дефект — **недостаточность 21-гидроксилазы**, вследствие чего снижается синтез корой надпочечников **кортизола**. Компенсация функции коры надпочечников на нижней границе нормы обеспечивается повышением секреции АКТГ. Однако повышенная секреция **АКТГ** приводит к образованию значительного количества андрогенов, прогестерона и **17-гидроксипрогестерона**, которые угнетают **сользадерживающую** активность альдостерона на уровне канальцев почек. Сравнительно редко **адреногениальный** синдром вызывают **вирилизирующие** опухоли коры надпочечников.

Клиническая картина

Вирильная форма

Основная симптоматика у женщин: мужское строение туловища, низкий рост, грубый голос, многочисленные угри, мускулатура развита хорошо, выраженный гипертрихоз, оволосение по мужскому типу, гипертрофия клитора, **больших** половых губ, недоразвитие матки, влагалища, аменорея, атрофия грудных желез.

Основная симптоматика у мужчин: **низкорослость**, хорошее развитие мускулатуры, значительная мышечная сила, еще в детском возрасте синдром преждевременного полового развития — раннее появление вторичных половых признаков, увеличение размеров полового члена, предстательной железы, раннее половое влечение, эрекции; яички у мальчиков недоразвиты, отсутствует сперматогенез.

Сольтерьяющая форма

Диагностируется обычно у новорожденных и детей первого года жизни. Чаще встречается у мальчиков. Характерны **срыгивания**, рвота, понос, похудание, **гипотония**, обезвоживание, судороги.

Гипертоническая форма

Наряду с вирилизацией у девочек и **макрогенитосомией** у мальчиков отмечается стойкая артериальная **гипертензия** с ранними изменениями сосудов почек, глазного дна, гипертрофией левого желудочка.

Лабораторные и инструментальные данные

1. БАК: при **сольтерьяющей** форме — **гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия**, нередко — гипогликемия.
2. Содержание в крови **кортизола** снижено, **кортикотропина** и тестостерона — повышено.
3. Выделение **17-КС** с мочой повышено.
4. Проба с **дексаметазоном**: прием **дексаметазона** в дозе **0.5 мг** 4 раза в день в течение 2 дней подавляет продукцию кортикотропина и приводит к снижению суточной экскреции 17-КС на **50%** и более по сравнению с исходной.
5. Радиоизотопное и ультразвуковое сканирование, **пневмосупраренография** и компьютерная томография надпочечников: гиперплазия обоих надпочечников.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. БАК: определение содержания калия, натрия, **хлоридов**, глюкозы.

3. Определение содержания **кортизола**, тестостерона, **кортикотропина** в крови.
4. Суточная экскреция с мочой **17-КС**, натрия, калия, **альдостерона**.
5. Радиоизотопное и ультразвуковое сканирование надпочечников, **пневмосупраренография**, компьютерная томография надпочечников.
6. Исследование полового хроматина и **кариотипа**.
7. УЗИ матки, яичников.

ГЛЮКОСТЕРОМА (КОРТИКОСТЕРОМА, СИНДРОМ ИЦЕНКО-КУШИНГА)

Глюкостерома (кортикостерома) — опухоль коры надпочечников, **секретирующая глюкокортикоидные** гормоны.

Глюкостерома составляет 25-30% всех случаев тотального **гиперкортицизма**. В 50% случаев опухоль доброкачественная (чаще у женщин), у $1/2$ больных — злокачественная (одинаково часто у мужчин и женщин).

Клиническая картина заболевания полностью соответствует клинике болезни **Иценко-Кушинга**. Дифференциальный **диагноз** и программу обследования см. в гл. «Болезнь Иценко-Кушинга».

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома (ФХЦ) (хромаффинома) — гормонально-активная опухоль, исходящая из мозгового слоя надпочечников и **вненадпочечниковой хромаффинной** ткани.

Вненадпочечниковые опухоли из хромаффинной ткани иногда называют **параганглиомами**, а непродуцирующие сосудосуживающие вещества образования того же происхождения независимо от локализации — **хеомодектомами**.

Опухоли хромаффинной ткани **секретируют катехоламины**.

Феохромоцитомы бывают доброкачественными и **злокачественными**.

Локализация

По данным В. Г. **Арабидзе** и Г. Н. Потаповой (1992) в 85-90% случаев ФХЦ расположена в надпочечниках (чаще в правом), в 10% случаев **надпочечниковые** опухоли двусторонние. Вненадпочечниковые ФХЦ чаще всего расположены в симпатической цепи по ходу брюшной аорты, затем в органе **Цукеркандля** (**хромаффинная** ткань, расположенная впереди от брюшной аорты), в области нижней **мезентериальной** артерии, в грудной полости, в области мочевого пузыря, головы, шеи.

Около 10% всех **феохромоцитом** приходится на **семейную** форму заболевания. Наследуется ФХЦ по **аутосомно-доминантному** типу.

ФХЦ **секретирует** адреналин, **норадреналин** и дофамин, чаще первые два **гормона**, и преимущественно норадреналин. В редких случаях ФХЦ **наряду с катехоламинами** секретирует **серотонин**, **соматостатин**, **кортикотропин**, различные пептиды.

Патогенез ФХЦ обусловлен действием **катехоламинов** на α - и β -**адренорецепторы**, нарушением сосудистого тонуса и обмена веществ.

Классификация

(К. Н. Казеев с соавт., 1979)

А. Бессимптомная:

- I. Немая форма (отсутствие проявлений при жизни больного).
- II. Скрытая форма (**шокогенная**, проявляется в виде шока или гипертонического криза при чрезвычайном напряжении больного — соревнования, роды и т.д.).

В. Клинически выраженная:

- I. С характерной клинической картиной:
 1. **Пароксизмальная** форма.
 2. **Персистирующая** стабильная форма.
- II. С нехарактерной клинической картиной (замаскированная форма).

С. Нарушения функций других органов:

- I. С нарушением функций других органов (осложнениями).
- II. Без нарушения функций других органов.

Д. Клинические синдромы:

- I. **Гипертензивный.**
- II. Нервно-психический.
- III. Нервно-вегетативный.
- IV. **Эндокринно-обменный.**
- V. **Желудочнокишечный.**
- VI. Гематологический.

Клиническая картина

Вся симптоматика ФХЦ может быть сгруппирована в следующие характерные синдромы:

- синдром артериальной **гипертензии** (**пароксизмальной** или постоянной);
- **нейропсихический** синдром (нервная возбудимость, повышенная утомляемость, головные боли, парестезии);
- **нейровегетативный** синдром (нарушение потоотделения, ознобоподобный **тремор**, расширение зрачков);

- **желудочнокишечный** синдром (боли в животе, тошнота, рвота);
- **кардиальный** синдром (одышка, сердцебиения, явления сердечной астмы);
- **эндокриннообменный** синдром (симптоматический сахарный диабет, снижение половой функции);

Клиническая симптоматика зависит от клинической формы заболевания. Различают следующие клинические формы **ФХЦ**.

Пароксизмальная форма

Пароксизмальная (классическая) форма заболевания проявляется кризами.

Феохромоцитомовый (адреновый) криз — резкое утяжеление течения **феохромоцитомы**, обусловленное массивным и быстрым выделением опухолью **катехоламинов** и поступлением их в кровь.

Факторы, провоцирующие развитие криза:

- переохладение;
- физическое и эмоциональное перенапряжение;
- резкие движения с чрезмерным разгибанием спины или наклоном туловища в сторону опухоли;
- травма поясничной области;
- глубокая пальпация живота в проекции феохромоцитомы;
- курение и прием алкоголя;
- применение таких лекарственных препаратов, как инсулин, **гистамин, симпатомиметические средства**;
- обильная еда;
- смех, чихание.

Патогенез феохромоцитомового криза заключается в избыточном поступлении в кровь катехоламинов, прежде всего адреналина, поэтому криз чаще развивается при **феохромоцитоме надпочечниковой** локализации, продуцирующей адреналин и **норадреналин**, и реже бывает при **вненадпочечниковой** локализации феохромоцитомы, продуцирующей **норадреналин**.

Кризисы при феохромоцитоме начинаются внезапно, однако у некоторых больных за несколько секунд или минут до развития криза бывают предвестники: головокружение, чувство жара, онемение в руках и ногах. На высоте криза развивается следующая характерная симптоматика:

- интенсивная головная боль, боли в области сердца сжимающего характера, нередко боли в области живота неопределенной локализации, боли в поясничной области;
- снижение зрения (иногда даже временная потеря зрения);
- учащенное **мочеиспускание**;
- общее беспокойство больных, чувство страха, раздражительность, тремор, потливость, сердцебиения;

- бледность кожи лица (иногда, **напротив**, выраженное покраснение), блеск глаз, расширение зрачков;
- судорожное сведение мышц верхних конечностей;
- частый пульс (до 160-170 ударов в **минуту**), реже — **брадикардия**, иногда экстрасистолическая аритмия;
- артериальное давление значительно повышено, причем систолическое артериальное давление может повыситься до 200 и даже 300 мм **рт. ст.**, **диастолическое** — до 180 мм **рт. ст.**;
- нередко криз сопровождается выраженной тошнотой, рвотой;
- возможны **ишемические** изменения ЭКГ;
- **возможно** значительное повышение температуры тела (иногда до 40 °С);
- при исследовании крови выявляются гипергликемия, лейкоцитоз, реже наблюдаются **эозинофилия** и **лимфоцитоз**;
- во время криза и вскоре после него в крови резко повышено содержание **катехоламинов** и увеличивается их экскреция с мочой.

Криз заканчивается так же внезапно, как и начинается, артериальное давление нормализуется. В период окончания криза наблюдаются **профузное** потоотделение, гиперсаливация, выделяется до 3-5 л светлой мочи с низкой относительной плотностью. После приступа больные чувствуют себя разбитыми, их беспокоит общая слабость.

К сожалению, **феохромоцитомовый** криз может закончиться летально. Смерть наступает вследствие фибрилляции желудочков, кровоизлияния в мозг, острой **левожелудочковой** недостаточности с отеком легких.

Частота кризов у больных **феохромоцитомой** различна: от 5-15 кризов в день до одного в течение нескольких месяцев. Продолжительность приступа — от нескольких минут до нескольких часов и даже дней, но чаще всего феохромоцитомовый криз длится несколько минут.

Наиболее сложно отличить феохромоцитомовый криз от **гипоталамического** криза, при котором возможна вторичная гиперфункция мозгового вещества надпочечников. Отличительные признаки представлены в табл. 96.

При дифференциальной диагностике **гипертонического криза** на почве **эссенциальной** артериальной **гипертензии** и **феохромоцитомового** криза учитывают следующие отличительные признаки:

- для больного, страдающего феохромоцитомовым кризом, характерно похudenie на 6-10 **кг** и более с момента развития **феохромоцитомы**;
- для больного с феохромоцитомовым кризом обычно характерны молодой возраст и длительность артериальной гипертензии не более 2 лет;

Табл. 96. Дифференциально-диагностические различия
феохромоцитомового и гипоталамического кризов

Симптоматика	Феохромоцитомовый криз	Гипоталамический криз
Психопатологическая симптоматика (мучительная тоска, страх смерти, подавленность)	Не характерна, может отсутствовать	Очень выражена и характерна
Делириозное состояние со зрительными и слуховыми галлюцинациями	Не бывает	Может наблюдаться
Продолжительность криза	Несколько минут и реже — несколько часов	Несколько часов, реже — несколько дней
Уровень артериального давления во время криза	Может достигать 300 и 160 мм рт. ст.	Как правило, не пре вышает 240 и 120 мм рт. ст.
Наличие ортостатического фено -мена (значительное снижение артериального давления при вставании и повышение в го -ризонтальном положении)	Характерно	Не характерно
Содержание катехоламинов в 3-часовой порции мочи, собранной после криза	Значительно увеличено	Нормальное (адре -налин — 2-20 нг/мин, норадре -налин — 10-60 нг/мин, ванилилминдальная кислота — 3-23 мкг/мин)
Купирующий эффект фентоламина УЗИ	Характерен Надпочечник увеличен	Непостоянен Нормальные разме -ры надпочечников

- Феохромоцитомовый криз чаще **сопровождается** нарушениями углеводного обмена (**гипергликемией, глюкозурией**, нарушением толерантности к глюкозе); при гипертоническом кризе этих нарушений нет;
- положительный результат пробы с **α-адреноблокатором фентоламином (реджитином)** характерен для феохромоцитомового криза: после внутривенного введения **5 мг** фентоламина происходит снижение артериального давления в течение **5 минут** на **40/25 мм рт. ст.** и более по сравнению с исходным;
- для феохромоцитомового криза характерно высокое содержание катехоламинов в 3-часовой порции мочи, собранной после криза; при **гипертоническом** кризе **этот** показатель не изменяется;
- при ультразвуковом исследовании при **феохромоцитомовом** кризе обнаруживается увеличение надпочечника за счет опухоли, при гипертоническом кризе размеры надпочечников не **изменены**.

Постоянная форма

Постоянная форма характеризуется стойкой постоянной артериальной **гипертензией** без кризов. Эту форму трудно отличать от **эссенциальной** артериальной **гипертензии**. При этом следует учесть, что при **ФХЦ** больные, как правило, худеют (**катехоламины** стимулируют **липолиз**), и, кроме того, обычно отсутствует эффект от проводимой гипотензивной терапии.

Дифференциальная диагностика **феохромоцитомы** и гипертонической болезни представлена в табл. 97.

Табл. 97. Дифференциальная диагностика гипертонической болезни и феохромоцитомы

Признак	Гипертоническая болезнь	Феохромоцитома
Течение	Более стабильное	Очень частые кризы при пароксизмальной форме
Купирование криза	Препараты центрального действия (клофелин), ингибиторы АПФ (капотен под язык) и другие препараты	α-Адреноблокаторы
Гипергликемия	Не характерна	Характерна, часто сахарный диабет
Похудание	Не характерно	Характерно
Экскреция КА с мочой и содержание КА в крови	Не увеличены	Увеличены
Увеличение надпочечника при УЗИ и компьютерной томографии	Не характерно	Характерно

Смешанная форма

Смешанная форма характеризуется тем, что на фоне постоянно повышенного АД возникают типичные кризы, описанные выше.

Абдоминальная форма

Абдоминальная форма напоминает картину «острого живота»:

- сильные боли в животе без четкой локализации, не связанные с едой;
- тошнота, рвота;
- одновременно у больного имеется гипертонический криз, сопровождающийся потливостью, бледностью;
- возможны мало выраженные проявления абдоминальной симптоматики: снижение аппетита, нерезкие боли в животе, хронические запоры.

«Немые» опухоли

«Немые» опухоли клинически не проявляются, они обнаруживаются случайно при вскрытии больных, умерших от каких-либо

других причин. В анамнезе у таких больных нет указаний на гипертоническую болезнь.

Некоторые больные, страдающие этой формой **ФХЦ**, внезапно умирают от первого и единственного в их жизни тяжелого гипертонического криза.

В табл. 98 представлена сравнительная характеристика **феохромоцитомы надпочечниковой** и **вненадпочечниковой** локализации.

Табл. 98. Сравнительная характеристика надпочечниковой и вненадпочечниковой **феохромоцитомы**

Признаки	Феохромоцитома надпочечниковая	Феохромоцитома вненадпочечниковая
Вид продуцируемого катехоламина	Преимущественно адреналин	Преимущественно норадреналин
Частота пульса	Тахикардия	Брадикардия
Характер артериальной гипертензии	Повышение систолического и диастолического АД	Повышение преимущественно систолического АД
Зрачки	Широкие	Нормальной величины
Гипергликемия	Более характерна	Менее характерна

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, эритроцитоз, увеличение СОЭ.
2. ОАМ: возможны глюкозурия, протеинурия.
3. БАК: гипергликемия, увеличение содержания НЭЖК.
4. Повышение содержания в крови **катехоламинов** (адреналина, **норадреналина**), увеличение экскреции с мочой катехоламинов и их метаболитов (**гомованилиновой** и **ванилилминдальной** кислот). Величины этих показателей значительно повышены в момент криза и вскоре после него.
5. ЭКГ: укорочение интервала PQ, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, возможны явления ишемии миокарда, экстрасистолическая аритмия, **пароксизмальная** тахикардия.
6. УЗИ и компьютерная томография выявляют опухолевидное образование в одном (чаще) или в обоих (реже) надпочечниках. Ценной является также магнитно-резонансная томография надпочечников, чувствительность метода — 90-100%.
7. **Сцинтиграфия** надпочечников с ^{131}I mibg (**метилйодбензилгуанидином**) — аналогом **гуанидина**, по молекулярной структуре, напоминающим норадреналин, выявляет множественные и метастатические **ФХЦ** различной локализации, так как применяется сканирование всего тела.

Диагностические тесты для выявления **ФХЦ**

1. *Новые методики*: определение содержания катехоламинов в тромбоцитах; определение количества **β -рецепторов лейкоци-**

тов; определение **нейропептида I** в сыворотке; определение **хромогранинов А** и **А+В** в сыворотке; определение **простаглан-динов**, в частности, **6-кето-PgF₁** в сыворотке.

2. *Проба с клофелином.* **Клофелин** воздействует на центральные **α_2 -адренорецепторы**, снижает содержание **катехоламинов** в крови. Так как **ФХЦ** функционирует автономно, после приема **клофелина** снижения катехоламинов не происходит. Тест проводится при подозрении на **ФХЦ**, если содержание катехоламинов в крови и их экскреция с мочой нормальные. Больной принимает внутрь **0.3 мг клофелина**. До и через **3 ч** после приема препарата берут венозную кровь и определяют в ней содержание катехоламинов. При **эссенциальной гипертензии** оно снижается, при **ФХЦ** — нет.
3. *Проба с гистамином* проводится только на фоне нормального АД. У больного в положении лежа измеряется АД и вводится внутривенно **0.5 мг гистамина** в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида. АД измеряется каждые 30 с в первые 5 минут и каждую минуту еще в течение **5 минут**. На 30-й секунде после введения гистамина отмечается снижение систолического и диастолического АД на **5-15 мм рт. ст.** Повышение цифр систолического АД на 80 мм, диастолического АД на 50 мм рт. ст. в течение первых 2 минут указывает на наличие **ФХЦ**.
4. *Проба с тропафеном* проводится при исходно повышенном АД. Больному вводят внутривенно 1 мл **1%** или **2%** раствора **тропафена**. Снижение АД на 25-40 мм рт. ст. в течение 5 минут указывает на **ФХЦ**.

Пробы с гистамином и **фентоламином** применяются редко, так как часто дают ложные результаты.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи как вне, так и во время **приступа**.
2. БАК: глюкоза, натрий, калий, **НЭЖК**, тест на толерантность к глюкозе.
3. Анализ крови и мочи на глюкозу во время **приступа**.
4. Экскреция адреналина и **норадреналина** с мочой суточная и в течение 3 ч после **приступа**.
5. **Пневмосупраренография**.
6. Ультразвуковое исследование надпочечников.
7. Компьютерная томография области надпочечников.
8. Внутривенное введение **метайодбензилпуанидина**, меченного **¹³¹I**, с последующей **сцинтиграфией**.

Примеры формулировки диагноза

1. **Феохромоцитома** левого надпочечника; **пароксизмальная** форма с постоянными **гипертензивными** и нервно-вегетативными кризами.
2. **Феохромоцитома** правого надпочечника, стабильная форма; симптоматическая артериальная **гипертензия** III стадии; дистрофия миокарда, **НЦА** ст; сахарный диабет легкой степени.

Болезни половых желез

ГИПОГОНАДИЗМ у ЖЕНЩИН

Гипогонадизм у женщин — недостаточное развитие и гипопункция яичников.

Этиология и патогенез

Этиология *первичного гипогонадизма*: врожденная гипоплазия, аутоиммунный **оофорит**, влияние ионизирующей радиации, рентгеновского облучения яичников, синдром **Шерешевского-Тернера**, хирургическое удаление яичников, повреждение яичников инфекционным процессом (эпидемический паротит, туберкулез, сифилис).

В основе патогенеза *первичного гипогонадизма* лежит уменьшение продукции эстрогенов яичниками, в результате чего наступают **атрофические** изменения половых органов, молочных желез, первичная аменорея. При нарушении функции яичников в **допубертатном** периоде вторичные половые признаки не развиваются.

Вторичный гипогонадизм возникает при поражении **гипоталамо-гипофизарной** области и снижении продукции гипофизом гонадотропных гормонов (**краниофарингома**, синдром **Шиена**, аденома гипофиза, синдром **персистирующей лактореи-аменореи** и т. д.).

Клиническая картина

1. При развитии гипогонадизма в детском возрасте слабо выражены или не развиваются вторичные половые признаки (недоразвитие грудных желез, скудное оволосение на лобке, в подмышечных впадинах), недоразвиты матка, влагалище, яичники, отмечается первичная аменорея. **Евнухоидное** телосложение, высокий рост, узкий таз, плоские ягодицы.
2. При развитии заболевания в постпубертатном периоде недоразвитие половых органов выражено меньше, наблюдаются вторичная аменорея, вегетоневроз.

Лабораторные данные

1. Содержание в крови **гонадотропинов** повышено при первичном и снижено при вторичном **гипогонадизме**, уровень эстрогенов низкий.
2. Суточная экскреция с мочой гонадотропинов повышена при первичном и снижена при вторичном гипогонадизме, экскреция эстрогенов уменьшена.

Инструментальные исследования

1. УЗИ: резкая гипоплазия матки и яичников.
2. Краниография, магнитно-резонансная и компьютерная томография мозга: при вторичном **гипогонадизме** возможно обнаружение опухоли **межоточно-гипофизарной** области.

Программа обследования

1. Исследование гениталий.
2. ОА крови, мочи.
3. Определение содержания в крови и экскреции с мочой **гонадо-тропинов** и эстрогенов.
4. УЗИ матки, яичников.
5. Краниография и компьютерная томография черепа, исследование глазного дна и полей зрения при вторичном **гипогонадизме**.
6. Консультация гинеколога.

ГИПОГОНАДИЗМ у мужчин

Гипогонадизм у мужчин — недостаточное развитие и гипопункция яичек вследствие непосредственного воздействия патологического процесса на яички (первичный **гипогонадизм**) или в связи с недостаточной продукцией гипофизом **гонадотропинов** (вторичный гипогонадизм).

Этиология и патогенез

Первичный гипогонадизм развивается при синдроме **Клайн-фелтера**, травме, хирургическом удалении яичек, **орхите**, после острых инфекций (эпидемический паротит и др.), сифилиса, гонореи, при действии ионизирующей радиации. В основе патогенеза лежит недостаточная продукция яичками тестостерона.

Вторичный гипогонадизм возникает главным образом вследствие **гипоталамо-гипофизарной** недостаточности, приводящей к уменьшению продукции **гонадотропных** гормонов с последующим понижением секреции **андрогенов**. Причины вторичного **гипогонадизма**: опухоль гипофиза, **гипофизарный** нанизм и др.

Клиническая картина

1. При врожденном недоразвитии или повреждении яичек до полового созревания возникает евнухоидизм, что проявляется высоким ростом при непропорционально длинных конечностях, ожирением по женскому типу, слабым развитием мускулатуры; недоразвитием полового члена, **мошонки**, яичек; вторичные половые признаки выражены плохо, половое влечение ослаб-

лено, больные бесплодны, отмечается гинекомастия (при первичном гипогонадизме).

2. При развитии гипогонадизма в постпубертатном периоде диспропорции скелета нет, недоразвитие половых органов менее резкое, вторичные половые признаки выражены плохо, характерны ожирение по женскому типу, ослабление либидо, импотенция, бесплодие.

Лабораторные данные

1. Содержание в крови гонадотропинов повышено при первичном, снижено при вторичном **гипогонадизме**, уровень тестостерона в крови низкий.
2. Суточная экскреция с мочой гонадотропинов повышена при первичном и снижена при вторичном гипогонадизме, тестостерона и **17-КС** — снижена.

Инструментальные исследования

1. Рентгенография области турецкого седла, компьютерная и магнитно-резонансная томография мозга: возможна опухоль при вторичном гипогонадизме.
2. Рентгенография кисти и **лучезапястного** сустава: отставание костного возраста от паспортного при гипогонадизме, развившемся в пубертатном периоде.
3. Проба с **хориогоническим гонадотропином**. Препарат вводят внутримышечно по 1500 ЕД ежедневно в течение 5 дней. У больных вторичным в отличие от больных первичным **гипогонадизмом** увеличивается экскреция 17-КС с мочой.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Определение содержания в крови и суточной экскреции с мочой гонадотропинов и тестостерона.
3. Определение суточной экскреции с мочой 17-КС.
4. Краниография и компьютерная томография черепа, исследование глазного дна и полей зрения при вторичном гипогонадизме.
5. Исследование **кариотипа** и полового хроматина.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛТЕРА

Синдром **Клайнфелтера** (*дисгенезия семенных канальцев*) — заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом (вместо присущих мужскому организму XY половых хромосом имеются одна или несколько лишних **X-хромосом**), что ведет к **гипогонадизму**, нарушению сперматогенеза и бесплодию.

Клинические симптомы такие же, как при **гипогонадизме**, однако половой член обычно нормальных размеров, яички маленькие, дряблые, иногда плотные, характерна гинекомастия, либидо может быть сохранено.

Лабораторные данные

1. Содержание в крови тестостерона снижено, **гонадотропинов** — повышено, возможна **гиперпролактинемия**.
2. Суточная экскреция с мочой гонадотропинов повышена, тестостерона — **снижена**.
3. Исследование эякулята — азооспермия.
4. **Кариотип** 47 ХХУ.
5. Половой хроматин положительный.

Программа обследования

1. **ОА крови, мочи.**
2. Определение содержания в крови гонадотропинов, тестостерона и **пролактина**.
3. Суточная экскреция с мочой гонадотропинов и тестостерона.
4. Исследование эякулята.
5. Исследование полового хроматина и **кариотипа**.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Синдром **Шерешевского-Тернера** — заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом (вместо присущих женскому организму **XX** половых хромосом имеется лишь одна **X**-хромосома), вследствие чего происходит нарушение развития гонад в раннем эмбриональном периоде.

Клиническая картина

1. Пропорционально низкий рост, не выше 150 см, укорочение нижней челюсти, ушные раковины расположены низко, на шее отмечается низкая граница роста волос, шея короткая, имеются кожные **складки**, идущие от головы к плечам (шея сфинкса), грудная клетка широкая, укорочение IV и V пястных костей, пороки развития внутренних органов (пороки сердца, почек, органа зрения — птоз, косоглазие, «третье **веко**»).
2. Вторичные половые признаки выражены слабо или отсутствуют, грудные железы недоразвиты, гипоплазия больших и малых половых губ, матки, влагалища, яичники не определяются, аменорея.

Лабораторные данные

1. В крови повышен уровень **гонадотропинов** и снижен — эстрогенов.
2. Суточная экскреция с мочой гонадотропинов **повышена**, эстрогенов — снижена.
3. **Кариотип** 45X0 или **мозаицизм** 45XO/46XX; 45XO/46XY; 45XO/47XXX и др.
4. Половой хроматин отрицателен при наборе хромосом 45X0 или 45XO/46XY; при наборе 45XO/46XX половой хроматин определяется в малом количестве.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Суточная экскреция с мочой гонадотропинов и эстрогенов.
3. Определение содержания в крови гонадотропинов и эстрогенов.
4. Консультация гинеколога.
5. Определение полового хроматина и **кариотипа**.
6. УЗИ матки и яичников.

КЛИМАКС. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Климакс — это возрастная **инволютивная** перестройка **гипоталамических** центров, приводящая к нарушению циклической и количественной продукции гонадотропных гормонов, к нарушению созревания фолликулов, циклической и количественной продукции гормонов яичников, прекращению овуляции и репродуктивной способности женщины (В. Г. Баранов).

Согласно определению номенклатурного комитета Международной Федерации Гинекологии и Акушерства (1990), климакс — это период жизни, в течение которого женщина постепенно переходит от репродуктивного периода в нерепродуктивный.

Субъективные ощущения и объективные изменения, возникающие в период **климакса**, называются климактерическим синдромом.

Менопауза наступает чаще всего в 45-55 лет.

Патогенез

Климакс начинается с возрастной перестройки **гипоталамо-гипофизарной** зоны. Однако процесс старения гипоталамуса весьма своеобразен. Он характеризуется повышением порога его чувствительности к регулирующему влиянию эстрогенов. Это обусловлено возрастным уменьшением числа **рецепторов эстрадиола** в гипоталамусе и гипофизе, что приводит к нарушению синтеза го-

надотропинов, нарушению механизма отрицательной обратной связи, т.е. взаимной регуляции **рилизинг-гормонов** гипоталамуса, **фолликулостимулирующего**, **лютеинизирующего** гормонов гипофиза, эстрогенов и **гестагенов** яичников. Нарушение механизма отрицательной обратной связи обусловлено также утратой способности центров гипоталамуса к **циклической** секреции лютеинизирующего гормона. В результате нарушения обратной связи наступает не циклическая, а стойко высокая продукция **гонадотропных** гормонов, что приводит к нарушению **фолликулогенеза** и **образования** в яичниках эстрогенов и гестагенов. Вследствие всего этого нарушается, а затем и прекращается менструальный цикл, у многих развивается климактерический синдром, выраженные **трофические** изменения в **эстрогенчувствительных (эстрогензависимых)** тканях. К последним относятся матка, молочные железы, уретра, мочевого пузырь, мышцы тазового дна, клетки мозга, сердце, **артерии, кости**, кожа, слизистые оболочки полости рта, гортани, конъюнктивы и др.

На фоне дефицита эстрогенов в фазе менопаузы могут возникать патологические изменения вышеназванных органов и тканей.

В постменопаузе в первые годы продолжается образование эстрогенов в небольшом количестве. Основным источником образования эстрогенов — **внеяичниковый** путь образования эстрогенов из **андрогенов**. **Андрогены** (тестостерон и **андростендиол**), образующиеся в яичниках, интенсивно превращаются в жировой ткани в **эстрон** (он менее активен, чем **эстрадиол**, который активно образуется в репродуктивном периоде). При ожирении этот процесс усиливается. По мере старения снижается активность и этого пути превращения **андрогенов** в эстрогены.

Клиническая картина

Климактерический синдром — комплекс субъективных ощущений и объективных изменений, осложняющих физиологическое течение климакса.

Климактерический синдром (КС) может возникать в различные периоды климакса:

- у **37%** женщин — **впременопаузе**;
- у **40%** — в менопаузе;
- у **21%** — через 1-1.5 года после менопаузы;
- у **2%** — через 3-5 лет после менопаузы.

Симптомы климактерического синдрома в зависимости от времени возникновения подразделяются на 3 группы: ранние, средневременные и поздние.

Ранние симптомы и проявления

Это типичные проявления климактерического синдрома. Они развиваются в течение 1-3 лет после наступления менопаузы и включают:

1. **Нейро-вегетативный** синдром.
2. **Обменно-эндокринные** нарушения.
3. Психоэмоциональные нарушения.
4. Климактерическую **кардиопатию**.

Нейро-вегетативные нарушения

Нейро-вегетативные нарушения многие авторы предлагают называть также климактерическим неврозом. Основными проявлениями климактерического невроза являются:

1. *Приливы* — обычно начинаются после 1-2 глубоких вдохов, длительность их от нескольких секунд до нескольких минут, частота от 1-2 до **40-50** в сутки. Внезапно появляется чувство жара во всем теле, сильная потливость, сердцебиение, головокружение, потемнение в глазах, покраснение лица, шеи, верхней половины туловища. Часто приливы сопровождаются **ознобopodobным** тремором. Приливы учащаются и усиливаются после физической и эмоциональной нагрузки, при высокой температуре воздуха, иногда ночью во сне. Приливы отражают нарушение функции гипоталамуса, вегетативной нервной системы. При этом происходит перераспределение крови, выталкиваемой из чревных сосудов в сосуды верхней половины туловища.
2. *Выраженная потливость* сопровождает приливы, но возникает и независимо от них. Потливость бывает значительно выраженной и способствует развитию простудных заболеваний.
3. *Парестезии* воспринимаются больными как ощущение ползания мурашек по рукам и ногам, **онемение**, жжение, покалывание. Эти ощущения чаще возникают ночью.
4. *Вестибулярные нарушения* возникают вследствие **ангиоспастических** нарушений в области внутреннего уха и лабиринта и проявляются головокружениями, тошнотой, шумом в ушах, нарушением равновесия.
5. *Гипоталамические кризы* возникают у 10% больных. Чаще они **симпато-адреналовые**. У больных внезапно появляются приступообразные сердцебиения, похолодание конечностей, **боли** и чувство замирания в области сердца, **резчайшая** потливость, головокружение, значительное повышение АД, **ознобopodobный** тремор. После криза выделяется много светлой мочи с низким удельным весом. Симпато-адреналовые кризы возникают чаще вечером или ночью.

Вагоинсулярные кризы проявляются чувством голода, **потливостью**, слабостью, снижением АД.

6. **Артериальная гипертензия** развивается у **50-60%** больных и обусловлена нарушением **гипоталамической** регуляции сосудистого тонуса. А. Л. Мясников считал, что артериальная гипертензия, развивающаяся в периоде **климакса**, есть проявление гипертонической болезни.
7. **Артериальная гипотензия** может наблюдаться в климактерическом периоде у небольшого числа больных.

В зависимости от выраженности **нейро-вегетативного** синдрома различают три степени тяжести климактерического синдрома.

При *легкой форме* общее состояние не нарушено, работоспособность сохранена, количество приливов относительно невелико — до 10 в сутки. Климактерический синдром *средней степени тяжести* характеризуется 10-20 приливами в сутки, многообразием симптомов — головной болью, головокружением, нарушением сна, памяти, что снижает работоспособность и ухудшает общее состояние больных. При *тяжелой форме* наблюдаются глубокие **нейро-вегетативные** сдвиги, количество приливов более 20 в сутки, они протекают с очень выраженными субъективными и объективными проявлениями. Резко снижается трудоспособность. Имеется артериальная гипертензия, выраженная климактерическая **миокардиодистрофия**, атрофические нарушения мочеполовой системы, характерна тяжелая **астенизация**.

Обменно-эндокринные нарушения

Обменно-эндокринные нарушения характеризуются следующими проявлениями:

- ожирение;
- изменения функции эндокринных желез. Возможно повышение функции коры надпочечников — содержание **кортизола**, **альдостерона**, тестостерона в крови **повышено**, особенно при выраженных психоэмоциональных нарушениях; нередко наблюдается **гиперпролактинемия**, особенно на фоне лечения эстрогенами, так как они повышают содержание **пролактина** в крови;
- боли в мышцах, суставах, начальные атрофические изменения в половых органах.

Психоэмоциональные нарушения

Психоэмоциональные нарушения наблюдаются очень часто:

- снижение работоспособности;
- повышенная утомляемость;
- раздражительность и депрессия (у 28% больных);
- нарушение сна;

- нарушение полового влечения (могут наблюдаться как ослабление, так и усиление).

Климактерическая кардиопатия

Климактерическая кардиопатия — **дисгормональная миокардиодистрофия** климактерического периода, проявляющаяся кардиалгией и объективно регистрируемыми изменениями в деятельности сердца (нарушение ритма, **ЭКГ-изменения**) и сопровождающаяся клиникой климактерического невроза. Термин *климактерическая кардиопатия* впервые предложен А. И. Воробьевым и Т. В. Шишковой (1967).

Больные **климактерической кардиопатией** чаще всего предъявляют три наиболее постоянные жалобы — на боли в области сердца, **одышку**, сердцебиения.

Боли в области сердца имеют следующую характеристику:

- чаще всего они неинтенсивные, однако **упорные** и длительные, приковывают внимание больных к сердцу и мешают им работать, иногда они острые, режущие, пронизывающие, колющие; нередко больные испытывают чувство **тупого** давления, дискомфорт в грудной **клетке**;
- боли локализуются, как правило, слева от грудины, в области верхушки сердца или левого соска, иногда за грудиной;
- боли длительные, постоянные, не приступообразные, держатся днями, часами, месяцами, то ослабевая, то усиливаясь;
- боли **иррадиируют** преимущественно в левую лопатку, левую **руку**, никогда не отдают вправо, в шею, нижнюю челюсть, **эпигастрий**;
- боли могут появиться в любое время суток;
- боль не провоцируется физической нагрузкой, наоборот, нередко уменьшается после физического напряжения;
- постельный режим не уменьшает, а, наоборот, усиливает боль в области сердца;
- боль сопровождается «приливами» и другими симптомами климактерического невроза (потливость, **полиурия**, головокружение);
- отсутствует эффект от нитроглицерина; при кардиалгии более эффективны валериана, корвалол, валокардин, успокаивающие средства;
- при климактерической **кардиопатии** больные возбуждены, беспокойны, стонут, даже на высоте приступа боли образно и красочно рассказывают о своих ощущениях; при стенокардии больные в страхе замирают;
- несмотря на кардиалгию, больные часто продолжают заниматься своими делами.

Одышка при климактерической **кардиопатии** характеризуется следующими особенностями:

- больные настойчиво подчеркивают нехватку **воздуха**, неудовлетворенность **вдохом**, испытывают время от времени необходимость делать глубокие вдохи;
- жалобы на малую глубину дыхания, боязнь задохнуться;
- одышка возникает в покое **пароксизмально**, независимо от физической активности;
- вспомогательная мускулатура не участвует в дыхании, крылья носа не расширяются;
- при отвлечении внимания одышка проходит.

При климактерической кардиопатии часто бывают *сердцебиения*, носящие **пароксизмальный** характер, их появление не зависит от физической нагрузки, нередко они возникают в покое. Довольно часто больные ощущают перебои в области сердца (**экстрасистолия**).

Исследование сердца обнаруживает лабильность ритма, негромкий систолический шум на верхушке сердца.

Климактерическая **кардиопатия** даже при длительном существовании не приводит к сердечной недостаточности.

Изменения ЭКГ при климактерической кардиопатии имеются довольно часто и бывают выраженными, что затрудняет дифференциальную диагностику с ИБС. Изменения ЭКГ чаще всего касаются интервала ST и Зубца Т. Зубцы Т становятся сглаженными, сниженными или отрицательными.

Отрицательные Т чаще всего появляются в отведениях **V₁₋₄**, т.е. в проекции **переднеперегородочной** области, реже в **V₆₋₈**, т.е. в проекции **задне-боковой** стенки. Амплитуда отрицательного Т может колебаться в широких пределах — от 1 до 20 мм. Отличия отрицательного зубца Т при климактерической кардиопатии от отрицательного Т при ИБС следующие:

- в отличие от ИБС отрицательные Т и другие изменения Т сохраняются длительное время (несколько недель или месяцев). При этом форма зубца Т не остается неизменной. Он может углубляться, становиться положительным, затем снова отрицательным, затем может снова наступить спонтанная нормализация зубца Т;
- отсутствует связь между динамикой ЭКГ и болевым синдромом;
- наблюдаются синхронные уменьшение болей и нормализация Т при гормональной терапии;
- при мелкоочаговом инфаркте зубец Т на протяжении 3-4 недель становится менее глубоким, а затем положительным; аналогичной динамики зубца Т при климактерической кардиопатии в указанные сроки не происходит;

- при **климактерической кардиопатии** в отличие от инфаркта миокарда отрицательный зубец Т не сопровождается признаками деструкции миокарда и **резорбционно-некротического синдрома**, несмотря на обширность изменений ЭКГ (температура тела, общий анализ крови и показатели содержания в крови **аспарагиновой аминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, миоглобина, гаптоглобина, серомукоида** нормальные);
- интервал ST при климактерической кардиопатии чаще всего смещается книзу не более, чем на 1 мм в левых и правых грудных отведениях, обычно в отличие от ИБС это смещение не является строго горизонтальным и отсутствует **дискордантность** смещения интервала ST и зубца Т, т.е. они меняются **конкордантно** (ST смещается книзу, зубец Т **отрицательный**).

С целью дифференциальной диагностики изменений ЭКГ при климактерической кардиопатии применяют пробу с **β -адреноблокаторами (индералом, обзиданом)**. 60-80 мг препарата принимают внутрь натошак, ЭКГ записывают до и через 1.5 ч после приема препарата. При климактерической кардиопатии в отличие от ИБС возможна нормализация или значительная положительная динамика ЭКГ.

Довольно часто наблюдаются аритмии, преимущественно **экстрасистолия**, чаще желудочковая, реже **предсердная**.

Возможно замедление **атриовентрикулярной** проводимости, блокады ножек пучка Гиса редкие и **нестойкие**.

Дифференциальный диагноз климактерической кардиопатии и стенокардии представлен в табл. 89.

Группа **средневременных** симптомов

Эта группа симптомов возникает спустя 3-5 лет после наступления менопаузы.

Генитальные симптомы

- дистрофия вульвы, сухость влагалища — у 70% больных;
- зуд, жжение — у **48%** больных;
- боли при половом акте;
- стойкий **атрофический** кольпит — у 25% больных (на фоне **гипоэстрогемии** снижается синтез гликогена в слизистой оболочке влагалища и снижается число **лактобацилл**, рН среды повышается до 5.5-6.8, часто присоединяется инфекция, развивается **кольпит**).

Урологические симптомы

- частое болезненное мочеиспускание — у 16% больных;

- непроизвольное мочеиспускание (стресс-недержание мочи) — у 43% больных;

Атрофические изменения в уретре predisполагают к частым рецидивам бактериальной инфекции, что может привести к фиброзу и развитию «уретрального синдрома», характеризующегося частыми, болезненными и непроизвольными мочеиспусканиями.

Парауретральная бактериальная колонизация осложняет течение циститов и уретритов.

Соединительнотканый синдром

На **фибробластах** кожи имеются **эстрогенные** и **андрогенные** рецепторы. Эстрогены повышают внутриклеточное содержание **жидкости**, тестостерон вызывает пролиферацию **фибробластов**.

Дефицит эстрогенов ведет к снижению образования коллагена в соединительной ткани, поэтому кожа становится тонкой, морщинистой, сухой. Влияние **гипоэстрогении** на соединительную ткань проявляется сухостью, ломкостью волос, ногтей, сухостью **глаз**, нарушением глотания.

Наблюдаются усиление роста волос на лице, снижение тембра голоса, что объясняется снижением **антиандрогенного** влияния эстрогенов, относительным усилением синтеза **андрогенов** яичниками, **надпочечниками**, повышением чувствительности к ним органов и **клеток-мишеней**, в том числе кожи лица.

III группа симптомов

Это поздние симптомы, развивающиеся через **5** и более лет после наступления **менопаузы**.

К ним относятся:

1. **Остеопороз** (см. гл. «**Остеопороз**»).
2. **Сердечно-сосудистые** заболевания (ИБС, гипертоническая болезнь).

Установлено, что после наступления менопаузы увеличивается частота заболеваний ИБС и **ГБ** в связи с уменьшением защитной роли эстрогенов.

Эстрогены оказывают следующее влияние на сердечно-сосудистую систему.

1. Влияние на **липидный** обмен:
 - снижают образование **ЛПОНП** и **ЛПНП**;
 - повышают образование **ЛПВП**;
 - обладают **антиоксидантным** эффектом;
 - понижают активность печеночной липазы;
 - стимулируют образование рецепторов ЛПНП.
2. Влияние на сосуды:
 - обладают активностью антагонистов **Ca⁺⁺**;

Табл. 99. Дифференциальный диагноз климактерической **кардиопатии** и стенокардии

Признаки	Климактерическая кардиопатия	Стенокардия
Боли	• колющие, ноющие • в области верхушки сердца • постоянные, длительные, продолжающиеся часами, днями • неприступообразные • внезапно не исчезают • физическая нагрузка не вызывает, а даже успокаивает боль • иррадиация в левую руку и шею малотипична • нитраты боль не купируют	• сжимающие • за грудиной • от 3-5 до 15 мин • приступообразные • внезапно исчезают (в покое) • физическая нагрузка провоцирует боль • типична иррадиация в левую руку, шею, челюсть • нитраты четко купируют боль
Чувство страха смерти	Не характерно	Характерно
Поведение в момент боли	Возбужденное	Больной застывает в страхе на месте
Связь с гормональным лечением	Боли исчезают при лечении половыми гормонами	Гормональное лечение малоэффективно
Связь кардиалгии с фазой менструального цикла	В первые 10 дней после менструации боли уменьшаются	Нет
Изменения ЭКГ	Длительные, стабильные, снижение ST в V₁₋₄ , T в VM отрицательный, может углубиться или стать вновь положительным. На фоне гормональной терапии ЭКГ нормализуется	Конкордатное смещение ST вниз, отрицательный зубец T во время приступа , после приступа — нормализация
Проба с обзиданом	ЭКГ нормализуется	ЭКГ меняется мало
Приливы	Характерны	Не характерны
Параллелизм ЭКГ и кардиалгий	Нет	Есть

- уменьшают образование **эндотелинов** и **тромбоксана**;
- повышают образование **простациклина**;
- в конечном итоге уменьшают агрегацию тромбоцитов и уменьшают спазм сосудов.

В связи с вышеизложенным становится понятно, почему дефицит эстрогенов в **климаксе** способствует развитию у женщин ИБС и гипертонической болезни.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОА крови и мочи без особенностей.

2. БАК: возможно увеличение содержания холестерина, **триглицеридов, липопротеинов**.
3. ЭКГ — возможно снижение и негативность зубца Т и смещение интервала ST книзу от изолинии в грудных отведениях, преимущественно в отведениях V_1 - V_4 .
4. Определение содержания в крови **гонадотропинов** (повышены), **пролактина (повышен)**, эстрогенов (снижение), тестостерона и **кортизола** (возможно повышение).
5. Тест на толерантность к глюкозе — возможно нарушение толерантности.

Программа обследования

1. ОА крови и мочи.
2. БАК: определение содержания холестерина, липопротеинов, **триглицеридов**, глюкозы (при нормальной гликемии — тест на толерантность к **глюкозе**), **аминотрансфераз**, билирубина, щелочной **фосфатазы**, кальция.
3. ЭКГ.
4. Консультация гинеколога.
5. УЗИ матки, яичников.
6. Определение содержания в крови **эстрадиола**, гонадотропинов, пролактина, тестостерона, кортизола, прогестерона.

МУЖСКОЙ КЛИМАКС

Мужской климакс — возрастные изменения функционального состояния половых желез у мужчин, что проявляется **андрогенной** недостаточностью, а также сердечно-сосудистыми, психоневротическими и мочеполовыми синдромами.

Этиология и патогенез

Высшим центром, регулирующим функции мужских половых органов, является гипоталамус, в дугообразном и **вентромедиальном** ядрах которого продуцируется **гонадотропин-рилизинг-гормон; (гонадолиберин)**. У мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции **гонадолиберина**, у женщин — циклический. Под влиянием гонадолиберина в гипофизе сначала интенсивно продуцируется **лютеинизирующий гормон (лютропин)** и с некоторым опозданием — **фолликуло-стимулирующий гормон (фоллитропин)**. Лютропин стимулирует секрецию яичками тестостерона, **фоллитропин** — образование сперматозоидов.

Секреция гонадолиберина регулируется по принципу обратной отрицательной связи, проявляющейся в 3 вариантах:

- *ультракороткая* — продуцируемый **гонадолиберин** по мере повышения своего уровня тормозит секрецию этого гормона в гипоталамусе;
- *короткая* — выделенные под действием **гонадолиберина** **фоллитропин** и **люлиберин** тормозят выработку гонадолиберина в гипоталамусе;
- *длинная* — тестостерон и эстрогены яичка, которые продуцируются под действием **гипофизарных** гормонов, проникая в гипоталамус, оказывают тормозящее действие на продукцию гонадолиберина.

Климакс у мужчин является отражением гормональной перестройки организма. С возрастом повышается порог чувствительности гипоталамуса к действию тестостерона, это сопровождается повышением в крови уровня **гонадотропинов** на фоне относительно медленного снижения концентрации **андрогенов**. Гипофиз сохраняет свою функциональную активность и способность контролировать синтез тестостерона и сперматогенез на протяжении всей жизни или, по крайней мере, теряет ее очень медленно. В отличие от гипофиза яички с возрастом значительно снижают инкреторную **андрогенную** и экскреторную **сперматогенную** функции.

Таким образом, этиология климакса у мужчин связана с биологическими механизмами старения. Это сопровождается выраженной дисфункцией **гипоталамо-гипофизарной** системы и **вегетососудистой дистонией**. В ряде случаев причиной климакса служит не возрастная инволюция половых желез, а различные заболевания их.

Клиническая картина

В клинической практике принята следующая *классификация климакса у мужчин*:

1. По течению:

- физиологический (клинические проявления отсутствуют);
- патологический (с различными клиническими проявлениями).

2. По этиологии:

- старение;
- кастрация и различные формы **гипогонадизма**;
- **орхиты**;
- опухоли яичек;
- нарушение кровоснабжения яичек;
- влияние ионизирующей **радиации** на яички и предстательную железу;
- **двусторонний крипторхизм**;
- алкогольная и другие интоксикации.

3. По времени проявления:

- ранний (до 45 лет);
- обычный (46-60 лет);
- поздний (после 60 лет).

4. По клиническим проявлениям:

- сердечно-сосудистые нарушения (гипертонический синдром, **стенокардический** синдром, **сосудисто-регуляторно-астенический** синдром);
- психоневротические нарушения (**гиперстеническая** форма, **гипостеническая** форма);
- мочеполовые нарушения (мочевой синдром, эндокринная импотенция, кортикальная импотенция, **нейрорецепторная** импотенция, **спинальная** импотенция);
- эндокринные нарушения (первичный **гипергонадотропный гипогонадизм**; **гипотиреоидный** синдром; снижение функции системы адаптации **АКТГ** — надпочечники; синдром недостаточности **инсулярного** аппарата — латентный диабет).

Наиболее частыми и основными являются *сердечнососудистые нарушения*. Больные жалуются на ощущение «приливов» крови, сопровождающиеся чувством жара, потливостью, сердцебиениями, ощущением нехватки воздуха, головокружением, потемнением в глазах. Очень характерны боли в области верхушки сердца постоянного ноющего характера, перебои в области сердца, особенно при эмоциональных нагрузках. Артериальное давление неустойчиво, оно легко повышается и опускается до нормальных величин. Однако у ряда больных может развиться стабильная артериальная **гипертензия**. Тоны сердца при **аускультации** приглушены, на ЭКГ возможно снижение интервала **S-T** и зубца **T**, а нередко отмечается и отрицательный несимметричный зубец **T** в нескольких отведениях. *Дифференциальная диагностика климактерической кардиопатии у мужчин с ИБС* производится так же, как у женщин.

Психоневротические нарушения проявляются ощущением внутреннего беспокойства, неопределенного страха, раздражительностью, повышенной нервозностью, головными болями (преимущественно в теменной и затылочной областях), снижением памяти и способности концентрировать мысли. У многих больных возможно развитие депрессии. Психоневротические нарушения могут протекать в двух формах: **гиперстенической** и **гипостенической**. При первой преобладают процессы возбуждения, раздражительность, вспыльчивость, быстрая утомляемость, вазомоторные **реакции** характеризуются гиперреактивностью и быстрой **истощаемостью**. При гипостенической форме отмечаются вялость, слабость, сонливость, ослабление памяти, мнительность, депрессия; вазомоторные реакции **гипореактивные** и инертные.

Мочеполовые симптомы проявляются нарушением мочеиспускания и снижением половых функций. Нарушения мочеиспускания обусловлены прежде всего уменьшением тонуса мочевого пузыря и изменениями предстательной железы, проявляются неопределенными тупыми болями в области мочевого пузыря, снижением силы и уменьшением размеров струи мочи, затруднением начала мочеиспускания и капанием мочи в конце его.

Нарушения половой функции наблюдаются у **80-90%** мужчин с климаксом в виде снижения либидо и потенции. Выделяют следующие варианты инволюционного снижения потенции:

- вариант спокойного угасания (**44.1%**);
- **экзальтационный** вариант с ускоренной эякуляцией (30.1%);
- **ажитированно-неврастенический** вариант (25.8%).

Основными проявлениями нарушения половой функции являются ослабление спонтанной и адекватной эрекции и преждевременное семяизвержение, снижение либидо и **стертость** оргазма. Наряду с этим угасает и **сперматогенная** функция яичек, уменьшается общее количество сперматозоидов в эякуляте. Поэтому у мужчин в возрасте старше 70 лет (за редким исключением) **фертильность** отсутствует.

В климактерическом периоде характерным является увеличение предстательной железы (доброкачественная гормонально зависимая опухоль, аденома). Первые признаки аденомы предстательной железы возникают уже в 30-40-летнем возрасте, а затем частота их увеличивается параллельно возрасту: в 50 лет — 50%, в 60 лет — 60%, в 70 лет — 70%, в 80 лет — 80%. Это позволяет считать аденому предстательной железы спутником или следствием климакса.

Эндокринные нарушения у мужчин в климактерическом периоде выражаются следующими синдромами:

- первичный **гипергонадотропный** гапогонадизм: инволюционный процесс в яичках, значительное снижение их функции, повышение по принципу обратной связи уровня в крови **гонадотропинов**, регрессия вторичных половых признаков, дряблость кожи, появление ожирения с отложением жира по женскому типу в области ягодиц, бедер, груди, нередко развивается гинекомастия;
- нарушение функции щитовидной железы: нередко увеличение щитовидной железы, скрытый или явный гипотиреоз, нарушение действия гормонов щитовидной железы на периферии, увеличение содержания в крови **тиротропина**; возможно снижение функции надпочечников (слабовыраженное, выявленное не столько **клинически**, сколько с помощью лабораторных тестов, в частности, снижение резервов надпочечников в пробе **Лабхарта**) и **инсулярного** аппарата (нарушение толерантности к глюкозе или явный сахарный диабет).

Обычно климакс продолжается около 2-4 лет. С его окончанием затихают все описанные **явления**. Климактерические явления, развивающиеся после кастрации и вследствие различных **поражений** яичек, если не наблюдаются в молодом возрасте (до 40 лет), протекают более бурно, чем при естественном возрастном увядании половых желез.

Диагностические критерии

- Снижение содержания в крови тестостерона и уменьшение его выделения с мочой;
- нарушение суточного ритма секреции тестостерона (в норме максимальная секреция — в 4.00 — 6.00 утра, минимальная — вечером);
- проба **Ригони** — Гольяни: **внутрикожно** вводят 0.3 мл 1% раствора тестостерона и 0.2 мл изотонического раствора натрия хлорида, после чего измеряют диаметр эритемы; если он более 3 см, то проба резко положительная и означает высокое **андрогенное** насыщение, если 2-3 см — проба положительная, от 1.5 до 2 см — слабоположительная, от 1 до 1.4 см — сомнительная, менее 1 см — отрицательная, что означает резкое снижение **андрогенного** фона в организме;
- увеличение предстательной железы, снижение содержания в простатическом соке лимонной кислоты, кристаллизация секрета теряет характерную для здоровых мужчин **папоротникообразную** структуру;
- снижение уровня фруктозы в семенной жидкости.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Определение содержания в крови тестостерона, **эстрадиола, пролактина, гонадотропинов, Т₃, Т₄, кортизола**.
3. Консультация уролога.
4. УЗИ предстательной железы.
5. ЭКГ.

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Том 2

ДИАГНОСТИКА РЕВМАТИЧЕСКИХ И СИСТЕМНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
ДИАГНОСТИКА ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Редакторы. *Б. И. Чернин, Ф. И. Плешков*

Обложка *Ф. И. Плешкова*

Подписано в печать **17.07.2000**. Формат 84x108/32. Бумага газетная.

Гарнитура Тип Тайме.

Усл.-печ. л. 30,24. Усл. кр.-отт. 27,57. Уч.-изд. л. 35,11.

Тираж 10000 экз Заказ 1752.

ООО «Медицинская литература». Лицензия ЛР № 065380.

117071, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 13/2.

При участии издателя Ф. И. Плешкова. Лицензия ЛВ № 286.

210035, г. Витебск-35, а/я 29.

Налоговая льгота — общегосударственный классификатор

Республики Беларусь ОКРБ-007-98, ч. 1, 22.11.20.500

При участии ООО «МЕДпресс». Лицензия ЛР № 065914

107078, г. Москва, Хоромный туп., д. 4-6, стр. 8.

Отпечатано с готовых диапозитивов заказчика

в типографии издательства «Белорусский Дом печати».

220013, Минск, пр. Ф. Скорины, 79.

Имеются в продаже:

- А. Н. Окорочков. *Лечение болезней внутренних органов, тома 1, 2, 3 кн. 1 и 3 кн. 2, 2-е изд., переработанное и дополненное.*
- А. Н. Окорочков. *Диагностика болезней внутренних органов, тома 1, 2, 3.*
- Ю. И. Бернадский. *Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.* 3-е изд., перераб. и дополненное.
- Ю. И. Бернадский. *Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области.* 3-е изд., перераб. и дополненное.
- А. Э. Гуцан. *Челюстно-лицевые операции.* Справочник.
- С. В. Капустин. *УЗИ мочевого пузыря, мочеточников и почек.*
- Р. Биссет. *Дифференциальный диагноз при абдоминальном УЗИ,* пер. с англ.
- К. Уиллис. *Атлас тазовой хирургии,* пер. с англ.
- Б. Чернов. *Фармакотерапия неотложных состояний,* пер. с англ.
- *Руководство по технике врачебных манипуляций,* под ред. Г. Чен, пер. с англ.
- Док. Нельсон. *Антибактериальная терапия в педиатрии,* 12-е изд., пер. с англ.
- Г. Винд. *Прикладная лапароскопическая анатомия. Атлас (брюшная полость, таз),* пер. с англ.
- Д. Фэлэйс. *Экстренная помощь в стоматологии,* пер. с англ.

Выходят в 2000 г.:

- А. Н. Окорочков. *Диагностика болезней внутренних органов, т. 4.*
- Ч. Бекманн. *Акушерство и гинекология,* 2-е изд., пер. с англ.
- Г. Затучни. *Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.* 2-е изд., пер. с англ.
- и другие издания.

Для оптовых заказчиков:

В Республике Беларусь:

210035, г. Витебск, а/я 29.

Тел. : (0212) 235 705, 235 707; факс: (0212) 235 705

www.belmedkniga.by

e-mail: bchemin@mail.ru

В России:

«Дом Книги», отдел «Книга-почтой», 191186, Санкт-Петербург, Невский пр., 28.

Тел. (812) 219 6301; www.cbs.spb.ru

«МЕДпресс», тел. (095) 928 3730. E-mail: MEDpress@pol.ru

«ТОП-книга», тел. (3832) 361 026, 361 027.

E-mail: bojko_s@top-kniga.ru www.top-kniga.ru

В Украине:

«Книга-плюс», тел. (044) 246 8054. E-mail: bookplus@gu.kiev.ua

Диагностика болезней внутренних органов

Том 1

Диагностика болезней органов пищеварения

Том 2

Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани
Диагностика эндокринных заболеваний

Том 3

Диагностика болезней органов дыхания

Лечение болезней внутренних органов

Том 1

Лечение болезней органов дыхания
Лечение болезней органов пищеварения

Том 2

Лечение ревматических заболеваний
Лечение эндокринных заболеваний
Лечение болезней почек

Том 3, книга 1

Лечение болезней сердца и сосудов

Том 3, книга 2

Лечение болезней сердца и сосудов (*окончание*)
Лечение болезней системы крови

